

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation³ :

C07F 9/65, 9/56, 9/22

A61K 31/66, 49/00 // A61K 43/00

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 83/ 00486

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

17. Februar 1983 (17.02.83)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT82/00021

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Juli 1982 (08.07.82)

(31) Prioritätsaktenzeichen: P 31 28 018.8

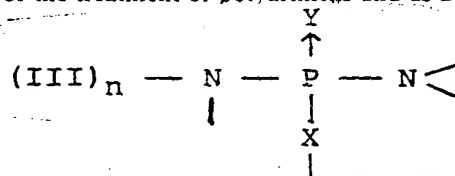
(32) Prioritätsdatum: 13. Juli 1981 (13.07.81)

(33) Prioritätsland: DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: NOWICKY, Wassyl [AT/
AT]; Laimgrubengasse 19/5, A-1060 Wien (AT).(81) Bestimmungsstaaten: AT, AT (europäisches Patent),
AU, BE (europäisches Patent), BR, CF (OAPI Patent),
CG (OAPI Patent), CH, CH (europäisches Patent),
CM (OAPI Patent), DE, DE (europäisches Patent),
DK, FI, FR (europäisches Patent), GA (OAPI Patent),
GB, GB (europäisches Patent), HU, JP, KP, LK, LU,
LU (europäisches Patent), MC, MG, MW, NL, NL
(europäisches Patent), NO, RO, SE, SE (europäisches
Patent), SN (OAPI Patent), SU, TD (OAPI Patent),
TG (OAPI Patent), US.(54) Title: METHOD FOR THE DIAGNOSTIC AND THE THERAPEUTIC TREATMENT OF TUMORS AND/OR
INFECTIOUS DISEASES OF ALL SORTS BY THE USE OF ALKALOID COMPOSITIONS OR THE
SALTS THEREOF(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM DIAGNOSTIZIEREN UND FÜR DIE THERAPEUTISCHE BEHAND-
LUNG VON TUMOREN UND/ODER INFEKTIÖSEN KRANKHEITEN VERSCHIEDENSTER
ART UNTER PRÄPARATIVEM EINSATZ VON ALKALOID-VERBINDUNGEN BZW. DEREN
SALZEN

(57) Abstract

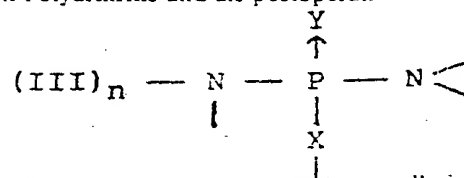
Radio active isotopes, fluorescent substances or substances absorbing X rays may be added to alkaloid derivatives. The alkaloids may be used also as analgesics for the treatment of polyarthritis and as a post-operative anti-inflammatory substance. The new derivatives of the formula



where Y : O, S, N; X : N, O; n : 1-3; and (III) represent an isoquinolin-comprising alkaloid, may be prepared by reacting one or a plurality of alkaloids of the formula (III) with alkylation agents.

(57) Zusammenfassung

Die Alkaloidderivate können mit radioaktiven Isotopen, fluoreszierenden oder röntgenstrahlenabsorbierenden Stoffen versetzt werden. Sie können auch als Analgetikum, zur Behandlung von Polyarthritis und als postoperativ-antiinflammatorische Substanz verwendet werden. Die Alkaloidderivate der Formel



worin Y : O, S, N; X : N, O; n : 1-3; und (III) ein Isoquinoline umfassendes Alkaloid bedeuten, werden hergestellt, indem ein oder mehrere Alkaloide der Formel (III) mit alkylierenden Mitteln umgesetzt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	KP	Demokratische Volksrepublik Korea
AU	Australien	LI	Liechtenstein
BE	Belgien	LK	Sri Lanka
BR	Brasilien	LU	Luxemburg
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MC	Monaco
CG	Kongo	MG	Madagaskar
CH	Schweiz	MW	Malawi
CM	Kamerun	NL	Niederlande
DE	Deutschland, Bundesrepublik	NO	Norwegen
DK	Dänemark	RO	Rumänien
FI	Finnland	SE	Schweden
FR	Frankreich	SN	Senegal
GA	Gabun	SU	Sowjet Union
GB	Vereinigtes Königreich	TD	Tschad
HU	Ungarn	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika

15 Verfahren zum Diagnostizieren und für die therapeutische Behandlung von Tumoren und/oder infektiösen Krankheiten verschiedenster Art unter präparativem Einsatz von Alkaloid-Verbindungen bzw. deren Salze

20 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Bekannt ist ein Verfahren zur Herstellung von Salzen von Alkaloidderivaten der Thiophosphorsäure, deren pharmakologische
 25 Wirksamkeit als Cytostatika erkannt worden ist und für die wasserlösliche Verbindungen in vorteilhafter Weise vorgeschlagen worden sind. Als wasserlösliche Alkaloidsalze kommen Berberin, Sanguinarin sowie Salze der Alkaloide des großen Schöllkrautes infrage und Salze der Alkaloide Eisbenzylisochinolin-
 30 Alkaloide z.B. Curin, Fangohinolin, Tetrandin, Pendulin, Thalicdasine, Aporfin-Benzylisochinolin-Alkaloide z.B. Thalicarpin, Ibogo-Alkaloide z.B. 20-hydroxyvoacamidin, Indol-Indolin-Alkaloide z.B. Leorosidin, Lurosin, Vinkaleukoblastin, Leurocristin, Tropolon-Alkaloide z.B. Colchicin, Isochinolin-Alkaloide z.B.
 35 Liriodenin, O-Methylatherolin, Oxopurpurin, Chelidonin, Prot-pin, Stylopin, Allokryptopin, Coptisin, Chelerytrin, Corysamin, Chelidimerin, Homochelidonin, Methoxychelidonin, Chelilutin, Chelirubin, Narciclasin, Thalicarpin, Pakistanien, Paci-

ERSATZBLATT



1 stanamine, Pensylwanin, Pwesylwanamin, Beroerin, Sanguinarin,
Coffein, Nitydyn, Faraganin, Steroid-Alkaloide, Indol-Isochinc
lin-Alkaloide z.B. 9-Methoxyellipticin, Ellipticin, Indol-Al-
kaloide z.B. Reserpin, Chinolin-Indolizidin-Alkaloide z.B.
5 Compothecin, Pyrolin-Alkaloide z.B. Tatrofan, Pyrolizidin-
Alkaloide z.B. Heliotrin, Acridon-Alkaloide z.B. Melicopin,
Acromycin, Normelioepidin, Phenanthroindolizidin-Alkaloide
z.B. Tylophorin, Tylocrebin, Imidazol-Alkaloide z.B. Pilocar-
pin, Chinolizidin-Alkaloide z.B. Matrin, Oxymarin, Cryptoleuri
10 Chinazon-Alkaloide z.B. Febrifugin, Benzuzepin-Alkaloide z.B.
Cephalotaxin, Decyhharringtonin, Homoharringtonin, Harrington-
nin und andere.

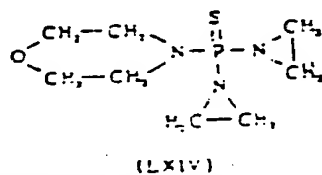
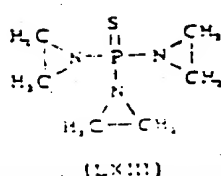
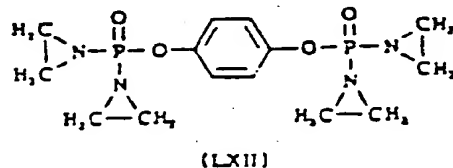
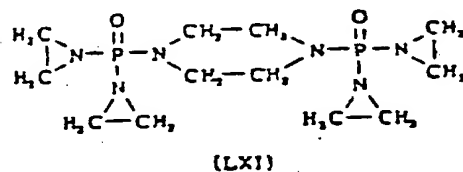
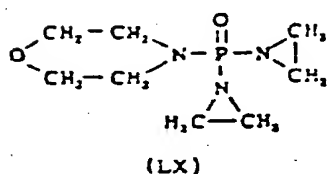
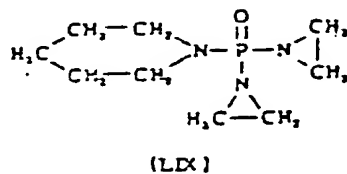
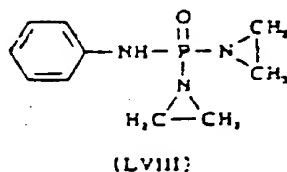
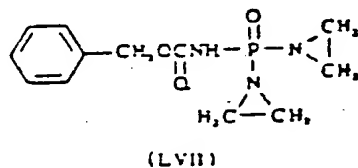
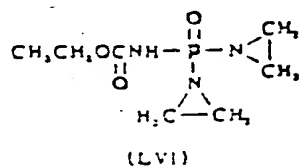
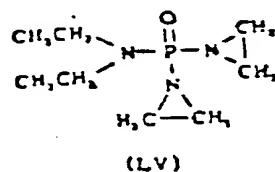
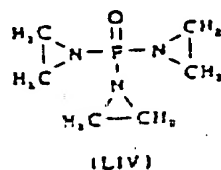
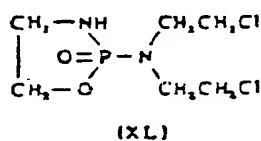
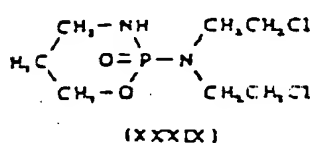
Auch die Thiophosphorderivaten von Alkaloiden in Form freier Ba-
15 sen sind in dem hier interessierenden Zusammenhang bekannt.
Beispiel derartiger bekannter Derivate sind Thiophosphorsäuredi-
(Äthylenimido)-N-berberinol-Äthylamid, Thiophosphorsäuretri-
(N-sanguinarinol)-Äthylamid sowie Thiophosphorsäureamidoderi-
vate der Gesamtalkaloide der kondensierten Isochinolinsysteme
20 des Großen Schöllkrautes.

Diese Verbindungen mit ihrer bekannten cytostatischen Wirksam-
keit sind für sich in Wasser nur schwer löslich, wobei die
Verwendung von Wasser als Lösungsmittel insbesondere für die
25 Zubereitung von Injektionslösungen stets der Verwendung von
organischen Lösungsmitteln für den gleichen Zweck vorzuziehen
ist.

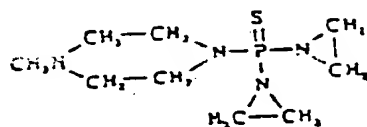
Die gewünschte Wasserlöslichkeit erfolgt, ohne daß die Wirk-
30 stoffe dabei ihre cytostatische Wirkung einbüßen bzw. unerwün-
schte Nebenwirkungen auftreten, durch Überführen in ihre Salze
mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, dadurch, daß das je-
weilige Alkaloid, das ggf. selbst karzinostatisch wirksam sein
kann, mit einem anderen karzinostatisch Mittel, vorzugsweise
35 aus der Gruppe der Alkylantien, Antimetaboliten und Antibiotika
sowie anderer stickstoff- oder phosphorhaltiger organischer
Verbindungen umgesetzt und das erhaltene Produkt ggf. in ein
pharmazeutisch verwendbares Salz überführt wird, wobei die Ba-

sen Thiophosphorsäure-tri-(N-sanguinarinol)-äthylamid, Thiophosphorsäure-di-(äthylenimido)-N-herberinol-äthylamid sowie die N,N',N'' -Triäthylenthio-phosphoramidderivate der kondensierten Isochinolinsystem-Alkaloide aus dem großen Schöllkraut, ausgenommen sind. Als Alkaloidkomponente haben sich die vorgenannten Verbindungen als besonders geeignet erwiesen.

Als karzinostatisches Mittel für die Umsetzung konnten insbesondere infrage:



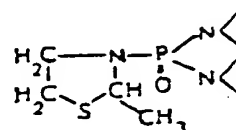
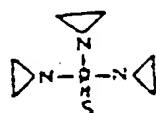
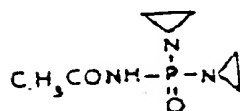
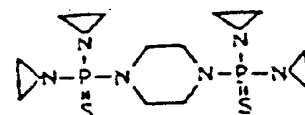
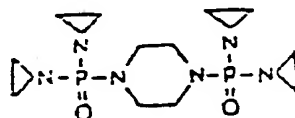
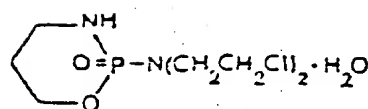
1



(LXV)

5

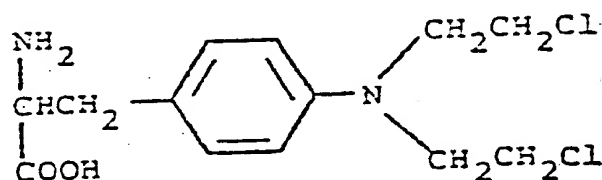
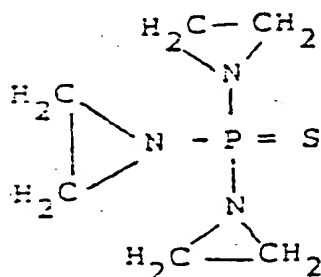
10



15

Stickstofflost, Cyclophosphamide, Triamcichon, Chlorambucil, Busulfan,

20



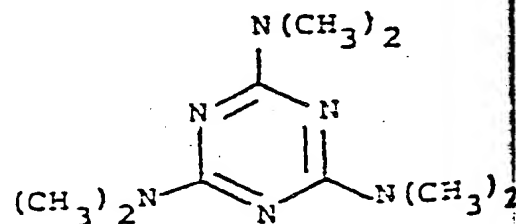
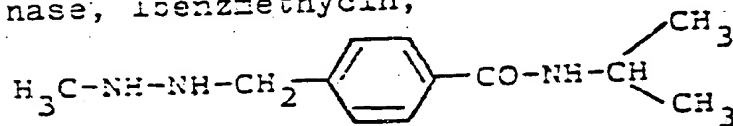
25

Nitomin, Mannitol-Stickstofflost, Amethopterin, 6-Mercaptopurin, 5-Fluorouracil, Cytosin-Arabinosid,

Podophyllin, Actinomycin C, Actinomycin D,

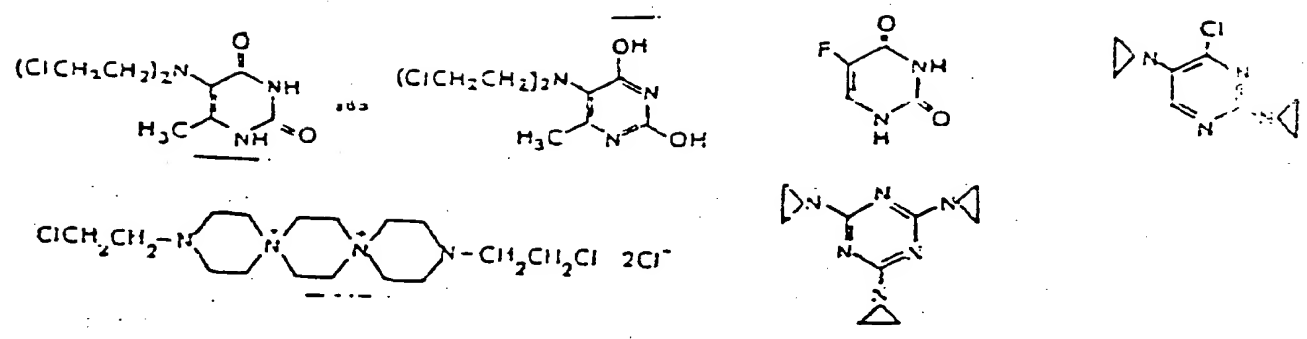
Mithramycin, Mitomycin C, Adriamycin, Bleomycin, Asparagi-

30 nase, Ibenzmethycin,



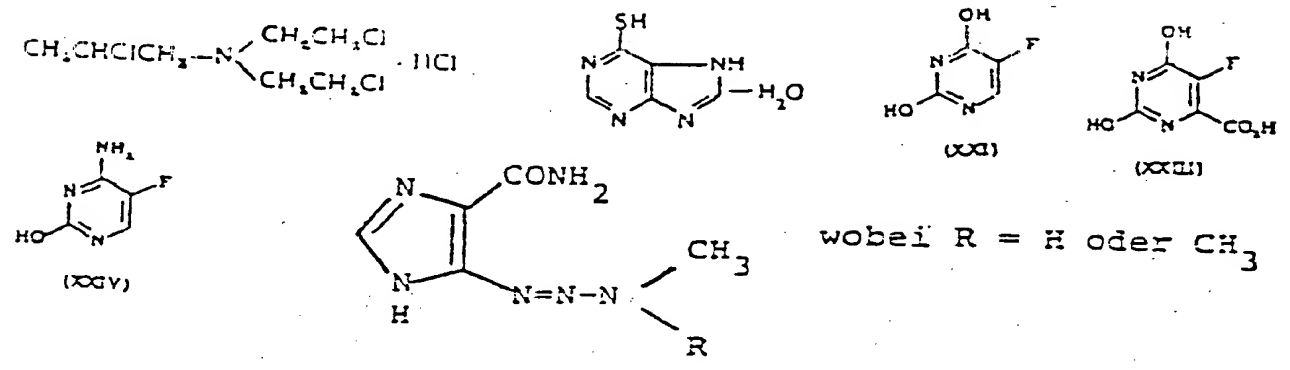
35

1



5

10

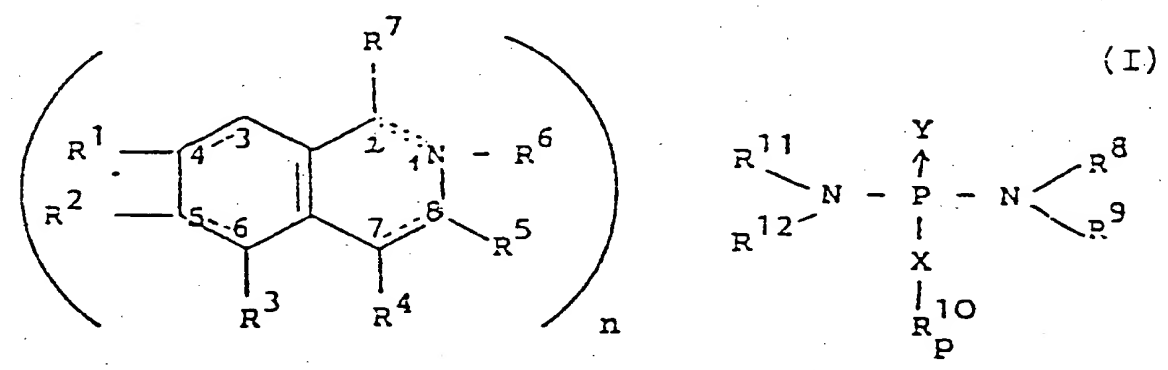


15

Wesentlich in diesem Zusammenhang ist auch
 20 die Herstellung von Phosphorderivaten von Alkaloiden
 der allgemeinen Formel

25

30

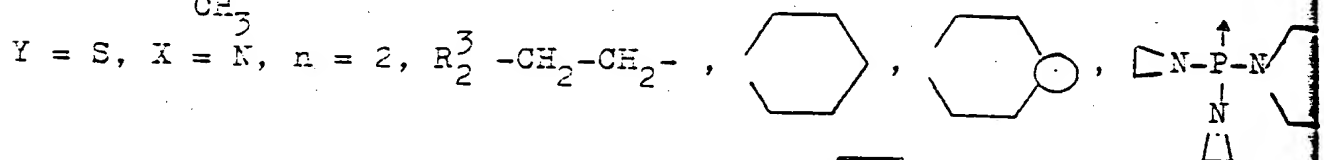


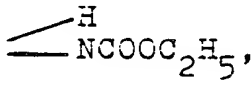
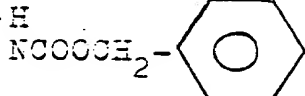
35

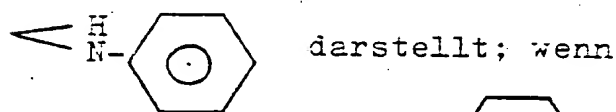
worin R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander jeweils Was-
 serstoff oder Methoxy bedeuten, wobei R^1 und R^2 oder R^2
 und R^3 zusammen auch eine Methylendioxygruppe darstellen
 können;


R^4 und R^5 zusammen mit den C-Atomen, an denen sie haften, ein-
gegebenenfalls ganz oder teilweise aushydrierte Phenyl- oder
Naphthylgruppe bilden, die ihrerseits durch Methoxy, Hydroxy oder
Dioxymethyl substituiert sein kann, wobei R^7H oder $= O$ oder ein
über eine $CH_2-CO-CH_2$ -Kette gebundenes gleiches Ringsystem ist,
 R^6CH bedeuten und Doppelbindungen in Stellung 1,2 und/oder 7,8
vorhanden sein können; oder


R^6 und R^7 zusammen mit dem C und N-Atom, an denen sie haften,
ein gegebenenebfalls teilweise hydriertes Benzo- oder Naphthoring-
system bilden, das seinerseits durch Methoxy, Oxo, Methyl oder
Dioxymethylgruppen substituiert sein kann, wobei die C-N-Bin-
dung in Stellung 1,2 fahle kann und R^4 und R^5H bedeuten;
 $R^8 + R^9$ und $R^{11} + R^{12}-CH_2-CH_2-$ bedeuten und, wenn $Y = S$, $X = N$
und $p = 2$, $R^3-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, oder
 $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$ bedeuten; wenn

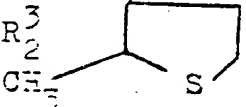


oder $(-C_2H_5)_2$, , , oder



$Y = S$, $X = O$, $n = 1$, R^3-  $-O-P(=O)(N)-$ ist; wenn

$Y = O$, $X = N$, $n = 1$, R^3-CO-  bedeuten;

$Y = O$, $X = N$, $n = 2$, R^3-  ist; und, wenn

$Y = O$, $X = O$, $n = 1$,
 R^8 und R^9 je $-CH_2-CH_2-Cl$, $R^{11}H$ und $R^{10} + R^{12}-CH_2-CH_2-$ oder
 $-CH_2-CH_2-CH_2$ bedeuten, wenn $Y = S$, $X = N$, $p = 1$, $R^3-CH_2-CH_2-$

1 Die Salzbildung kann praktisch mit jeder pharmazeutisch unbe-
denklichen Säure, die an sich hinreichend wasserlöslich ist und
damit hinreichend wasserlösliche Salze liefert, durch geführt
werden; aus ökonomischen Gründen wird vorzugsweise Salzsäure
5 eingesetzt, wodurch die entsprechenden Hydrochloride entstehen.

Die erhaltenen Alkaloidthiophosphorsäureamid-Salze unterschei-
den sich in ihrer cytostatischen und damit pharmakologischen
Wirksamkeit nicht von den entsprechenden Basen; sie sind jedoch
10 im Hinblick auf ihre wesentlich bessere Wasserlöslichkeit lei-
chter und exakter zu dosieren, und es treten keine, den bisher
notwendigerweise verwendeten organischen Lösungsmitteln zuzu-
schreibende störende Nebeneffekte auf.

15 Als Alkaloidsalze der Formel (II) kommen auch Salze, insbesonde-
re das Hydrochlorid, von Berberin, von Sanguinarin sowie schlie-
ßlich die Salze der Alkaloide des großen Schöllkrautes und an-
dere Alkaloide infrage (vergleiche hier auch die Strukturfor-
meln der Abb. 1 bis 17).

20 Die Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem cytostatischen Mittel
wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch
bei erhöhter Temperatur durchgeführt; es kann aber auch zu-
nächst die Alkaloidbase mit dem Thiophosphorsäureamid umgesetzt
25 werden, worauf das Reaktionsprodukt in das Salz übergeführt wer-
den kann. Die Umsetzung der Verbindung des Alkaloids mit dem
Cytostaticum mit der jeweils gewünschten Säure wird zweckmäßig
in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei nach
Salzbildung das jeweilige Salz ausfällt bzw. durch Ausschütteln
30 mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extra-
hiert werden kann.

Die Zusammensetzung eines Präparates, beispielsweise jenes, das
aus Alkaloiden des Chelidonium majus L. besteht, basiert auf
der Reaktion der Alkaloide mit alkylierenden Substanzen, etwa
35 mit Thiophosphorsäuretriaziridid (Thio-TTFA).

Diese Substanz hat drei reaktive Gruppen, die sich entweder mit
den Alkaloidmolekülen verbinden oder durch OH oder NH₂ Gruppen

1 substituiert werden können. Auf diese Weise können, wenn sich
diese Substanz mit einem einzelnen, reinen Alkaloid verbindet,
eine ganze Reihe von verschiedenen Reaktionsprodukten entste-
hen. Um nun einfachere Reaktionen zu untersuchen, wurden in
5 Versuchsreihen einzelne Alkaloide mit Thio-TEPA, Cyclophosph-
amid und anderen organischen Verbindungen versetzt.
Im Falle des Chelidonins ließen sich mindestens 12 Reaktions-
produkte durch Dünnschichtchromatographie nachweisen. Um eine
exakte Analyse dieser Reaktionsprodukte zu erhalten, wurde
10 einige chromatographisch isoliert auskristallisiert.

Die sich bei der Elementaranalyse dieser Komponenten ergebenden
chemischen Formeln sind in ihrer möglichen molekularen
Struktur auf den Abbildungen 1 bis 17 dargestellt.

15 Wenn eine Mischung verschiedener Alkaloide mit Thio-TEPA ver-
setzt wird, besteht die Möglichkeit, daß drei Moleküle verschie-
dener Alkaloide über ein Thio-TEPA-Molekül miteinander verbun-
den sind und daher eine sehr große Anzahl von Komponenten syn-
thetisiert wird. In dieser sehr komplexen Mischung aus Reaktio-
20 nsprodukten sind einige enthalten, welche für die einzigartige
Form von biologischer Aktivität verantwortlich sein können.

Tatsächlich ergaben sich bei Auftrennung der Reaktionsprodukte
25 von Thio-TEPA und dem Alkaloidextrakt von Chelidonium majus L.
mit Hilfe der zweidimensionalen Dünnschichtchromatographie mehr
als⁵⁰ im UV-Licht fluoreszierende Punkte.

Weiterhin ließ sich nachweisen, daß in dem Präparat Urrain
30 (hier erfolgte die Umsetzung der Alkaloide von Chelidonium
majus L. mit Thiophosphorsäuretriaziridid, gen. Thio-TEPA)
keine freien Äthylengruppen des Thio-TEPA vorliegen. Dieser
Nachweis wurde erbracht:

1. durch eine chemische Analyse und
- 35 2. dadurch, daß beim biologischen Test die Dosis letalis für
Thio-TEPA bei 1 mg/kg Körpergewicht liegt, für das Präpa-
rat jedoch eine Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht nicht
toxisch ist.

Außerdem hat das präparat keine Wirkung auf Leukämie 1210 und keine auf das Blutbild. Daraus läßt sich ableiten, daß die Äthylengruppen des Thio-TEPA, die auch für seine toxische Wirkung verantwortlich sind, durch die Alkaloide blockiert sind.

Die Abbildungen zeigen wie vorgenannt 17 verschiedene chemische Strukturen, die sich aus der vollständigen Analyse einiger Reaktionsprodukte von Thio-TEPA und Cyclophosphamid mit Reinalkaloiden ergeben haben.

Abb. 1 Chelilutin+Thiophosphorsäuretriaziridid (1-Chelilutin, 2-Thiophosphorsäuretriaziridid, 3-Chelilutin+Thiophosphorsäuretriaziridid) .

Berechnet: C = 49,44 % ; H = 6,36 % ;
N = 11,53 % ; P = 8,49 % ;

gefunden: C = 49,41 % ; H = 6,34 % ;
N = 10,65 % ; P = 8,67 % ;

Abb. 2 Chelerythrin+Thiophosphorsäuretriaziridid $C_{66}H_{69}N_6O_{15}PS$.

Berechnet: C = 63,45 % ; H = 5,56 % ;
N = 6,72 % ; P = 2,47 % ;

gefunden: C = 62,69 % ; H = 5,37 % ;
N = 5,37 % ; P = 2,35 % ;

Abb. 3 Ceptisin+Thiophosphorsäuretriaziridid $C_{24}H_{27}N_4U_5PS$.

Berechnet: C = 56,02 % ; H = 5,28 % ;
N = 10,88 % ; P = 6,01 % ;
S = 6,23 % ;

gefunden: C = 55,94 % ; H = 5,12 % ;
N = 11,10 % ; P = 5,89 % ;
S = 6,10 % ;

1 Abb. 4 Chelidonin+Thiophorsäuretriaziridid $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS$.

Berechnet: C = 60,82 % ; H = 5,79 % ; N = 6,44 % ;

P = 2,37 % ; S = 2,45 % ;

5 gefunden: C = 61,14 % ; H = 5,76 % ; N = 5,94 % ;

P = 2,40 % ; S = 2,39 % ;

Abb. 5 Protopin+Thiophosphorsäuretriaziridid $C_{32}H_{55}N_{11}O_3P_4S_3$.

10 Berechnet: C = 44,59 % ; H = 6,43 % ; N = 17,87 % ;

P = 14,37 % ; S = 11,16 % ;

gefunden: C = 44,58 % ; H = 6,14 % ; N = 17,76 % ;

C = 44,72 % ; H = 6,30 % ; N = 17,77 % ;

P = 14,04 % ; S = 12,71 % ;

15

Abb. 6 Reserpine+Thiophosphoric Triaziridide $C_{72}H_{92}N_7PSO_{18} \cdot 2H_2O$
mp 120-125°

Berechnet: C = 59,94 % ; H = 6,70 % ; N = 6,79 % ; S = 2,22 %

20 gefunden: C = 59,89 % ; H = 6,62 % ; N = 6,82 % ; S = 2,26 %

Abb. 7 Reserpine+ Thiophosphoric Triaziridide $C_{55}H_{46}N_3O_{11}PS$.

Berechnet: C = 56,21 % ; H = 6,20 % ; N = 5,61 % ; P = 4,14 % ;

25 S = 4,28 % ;

gefunden: C = 56,30 % ; H = 6,22 % ; N = 4,11 % ;

Abb. 8 Coffein+Thiophosphoric Triaziridide $C_{30}H_{42}N_{15}PSO_6$,
mp 110-112° ; 215-216°

30

Berechnet: C = 46,66 % ; H = 5,48 % ; N = 27,22 % ; P = 4,01 % ;

S = 4,15 % ;

gefunden: C = 47,37 % ; H = 5,44 % ; N = 27,25 % ; P = 4,02 % ;

S = 4,15 % ;

35

Abb. 9 Narcotine + Thiophosphoric Triaziridide $C_{28}H_{35}N_4PSO_7$,
mp 225-226°

1 Berechnet : C=55,80%; H=5,85%; N=9,29%; P=5,13%; S=5,29%;
 gefunden: C=55,34%; H=5,69%; N=9,52%; P=4,80%; S=5,29%;

5 Abb. 10 Aconitine+Thiophosphoric Triaziridide $C_{74}H_{106}N_5O_{22}PS$,
 mp 197-200°

Berechnet: C=60,02%; H=7,21%; N=4,72%; P=2,09%; S=2,16%;
 gefunden: C=60,30%; H=7,22%; N=4,38%; P=2,09%; S=2,16%;

10 Abb. 11 Aconitine+Thiophosphoric Triaziridide $C_{39}H_{59}N_4O_{11}PS$,
 mp 210-211°

Berechnet: C=56,92%; H=7,22%; N=6,80%; P=3,76%; S=3,86%;
 gefunden: C=56,91%; H=7,12%; N=6,89%; P=3,60%; S=3,73%;

15 Abb. 12 Aconitine+Thiophosphoric Triaziridide $C_{35}H_{55}N_4PSO_{11}$,
 mp 190-192°

Berechnet: C=54,83%; H=7,19%; N=7,26%;
 20 gefunden: C=54,83%; H=6,98%; N=8,74%;

Abb. 13 Pilocarpine+Thiophosphoric Triaziridide $C_{26}H_{31}N_3O_7$

25 Abb. 14 Allocryptopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β-chloräthyl)-
 N',O-Propylenphosphorsäureesterdiamid) $C_{49}H_{65}N_4O_{12}Cl_2P$,
 mp 159-160°

Berechnet: C=58,22%; H=6,27%; N=5,58%; P=3,08%; Cl=7,06%;
 gefunden: C=58,25%; H=6,25%; N=5,40%; P=2,53%; Cl=7,41%;
 30 C=54,64%; H=6,16%; N=5,62%; P=2,51%; Cl=7,26%;

Abb. 15 Protopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β-chloräthyl) -
 N',O-Propylenphosphorsäureesterdiamid) $C_{47}H_{55}N_4O_{12}P_2Cl_4$,
 mp 239-242°

35 Berechnet: C=54,24%; H=5,32%; N=5,38%; P=2,97%; Cl=13,62%;
 gefunden: C=54,04%; H=5,25%; N=4,85%; P=2,72%; Cl=10,13%;
 C=54,48%; H=5,22%; N=4,69%; P= Cl=9,91 %

1 Abb. 15 a Protopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) $C_{47}H_{59}N_4O_{12}PCl_2$
mp 239-242°

5 Berechnet: C=54,03%; H=5,69%; N=5,36%; P=2,96%; Cl=13,57%;
gefunden: C=54,04%; H=5,25%; N=4,85%; P=2,27%; Cl= 10,13%;
C=54,48%; H=5,22%; N=4,69%; Cl= 9,91%;

10 Abb. 15 b Protopine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) $C_{47}H_{59}N_4O_{12}PCl_2$
mp 239-242°

Berechnet: C=54,03%; H=5,69%; N=5,36%; P=2,96%; Cl=13,57%;
gefunden: C=54,04%; H=5,25%; N=4,85%; P=2,27%; Cl=10,13%;
C=54,48%; H=5,22%; N=4,69%; Cl=9,91%;

15 Abb. 16 Chelerythrine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) $C_{27}H_{37}N_3O_9PCl_2$
mp 188-192°

20 Berechnet: C=49,93%; H=5,74%; N=6,64%; P=4,76%; Cl=10,91%;
gefunden: C=49,85%; H=5,31%; N=6,06%; P=4,95%; Cl=13,23%;
C=49,84%; H=5,24%; N=5,96%; Cl=14,24%;

25 Abb. 17 Chelidonine+Cyclophosphamide (N,N-Bis-(β -chloräthyl)-
N',O-propylenphosphorsäureesterdiamid) $C_{27}H_{35}N_3O_7PCl_3$
mp 273-276°

Berechnet: C=49,82%; H=5,41%; N=6,45%; P=4,75%; Cl=16,33%;
gefunden: C=49,26%; H=5,07%; N=5,12%; P=3,50%; Cl=16,50%;

30 Für diagnostische Untersuchungen ist von Bedeutung, daß das Prä-
parat Uzrain (Chelidonium majus L. Alkaloid-Thiophosphorsäure-
triaziridid-derivater) die Eigenschaft hat, im ultravioletten
Licht gelbgrünlich zu fluoreszieren.

35 Die Anregungsfrequenzen liegen innerhalb des Frequenzbereiches
von 220 bis 490 nm. Die Spektralbreite der Fluoreszenz erst-
reckt sich von 410 nm bis 665 nm, das Maximum liegt bei 550 nm.
Diese große Spektralbreite erklärt sich dadurch, daß sich das
Präparat aus einer Gruppe verschiedener Alkaloidderivate zusam-
mensetzt. Die Sichtbarkeitsgrenze der Fluoreszenzerscheinung
unter UV 366 nm an der Platte für Dünnschichtchromatographie

liegt bei einer Verdünnung von 0,000007 mg/ml, 0,0000003 mg pro 1 mm².

Diese Eigenschaft behält das Präparat auch im lebenden Körper bei, so daß in klinischen Versuchen auch die Verteilung des Präparates Ukrain im Organismus beobachtet werden konnte.

Einige klinische Beobachtungen sollen nachfolgend aufgezeigt sein:

Fall 1:

Pat.M.B., 64 Jahre, männlich, Diagnose: Adenocarcinom des Rectums mit ausgedehnter Metastasierung im LWS-Bereich, Os il. sin. und Femur dext.

Es wurden 2 Kuren mit dem Präparat Ukrain nach dem bereits angeführten Therapieschema durchgeführt. Dosis 140 mg und 160 mg. Verlaufs: Besserung des Allgemeinzustandes, geringerer Verbrauch von Analgetica. Subjektiv besseres Befinden, wellenartig an- und abschwellendes Wärmegefühl im Tumorbereich.

Fluoreszenzfaktor: 6 Tage nach Beendigung der 2 Kur deutliche abgegrenzte Fluoreszenz im Hautareal über dem Tumor und seiner Umgebung. Dazu noch Fluoreszenz in einem abgegrenzten klinisch tumorfreien Hautareal. Diese Stellen sind identisch mit den als wärmer empfundenen Bereichen. Die größere lokale Wärmeentwicklung ist durch Fieberstreifen objektivierbar. 13 Tage später ist die Fluoreszenz deutlich weniger intensiv. Unregelmäßig fleckiges Muster.

Fall 2:

Pat.R.N., 68 Jahre, männlich, Diagnose: Bronchus-Ca li. Oberlappen. Histologisch: Großzelliges, infiltratives K. bronchi. Ikterus, Lebermetastasen.

Dreimalige diagnostische Applikation von Ukrain. Gesamtmenge 130 mg. Starke Fluoreszenz von Handtellergröße über dem Xyphoid. Fragliche Fluoreszenz über der linken Thoraxwand. Eine Woche später: keine Fluoreszenz nachweisbar.

Fall 3:

Pat.M. L., 72 Jahre, weiblich, Diagnose: Pankreascarcinom, zahlreiche Lebermetastasen. Operation: Probatoria und P.E. aus einer Lebermetastase. Histologisch: Metastase eines polymorphen

- 1 ligen, zum Teil schleimbildenden Adenocarcinoms. Ständige Schmerzen und starker Alkaloidverbrauch, Epiduralkatheter, Instillation v. Carbostesin, Splanchnicusblockade. Ultraschall: Lebermetastasen, großes Pankreasca. Eine Kur mit Ukrain, unterbrochen durch Placebogabe.
- 5 Palpatorisch: Verkleinerung des li. Leberlappens von 5 auf 3 Querfinger unter dem Rippenbogen. Metastasen anscheinend weicher. Nach den Injektionen von Ukrain steigen die Leukocyten auf 13000 an. Fluoreszenz: wenige Tage nach Therapiebeginn medial
- 10 der Po. Wunde einmalig 30 mm große Fluoreszenz, später nicht reproduzierbar.

Fall 5:

- Pat. R.M., 73 Jahre, weiblich, Diagnose: inoperables Magencarcinom. Operation: Probatoria und partielle Netzresektion. Am Vor-
- 15 abend der Operation zweimal 20 mg Ukrain i.v.. Histologisch: Ausgedehnte Lymphkangiosis carcinomatosa des großen Netzes bei Adenocarcinom des Magens. Fluoreszenzfaktor: starke Fluoreszenz des resezt. Netzteiles. N. B. : Keine Fluoreszenz des großen
- 20 Netzes bei gesunden P. Knoten in der Mamma (cystische Mastopathie) fluoresziert nach Ukrain nicht.

Fall 9:

- Pat. W. S., 26 Jahre, männlich, Diagnose: Narbenkeloid (über dem Xyphoid). 0,5 mg Ukrain in 1 ml 0,9 % ig Natrium chloratum physiolog subkutan 50 cm vom Keloid entfernt (Nabelbereich), etwa
- 25 eine Minute nach der Injektion starke Fluoreszenz des Keloids, hält 2 Tage an.

30 Fall 10:

- Pat. N.U., 58 Jahre, weiblich, Diagnose: Mammacarcinom. Histologisch: Carcinosis pleurae, multiple Enochenmetastase. Zustand nach rezidivierenden Pleuraergüssen, Cytostatika-Instillation. 2,5 mg Ukrain-Injektion. Nach kurzer Zeit Fluoreszenz deutlich
- 35 an der Stelle des Pleuraerguß-Drains. (4 RFI unter OP Narbe). Leichte Fluoreszenz im Bereich der Mamma-Amputationsnarbe.

Summarische klinische Ergebnisse

Es wurde 60 Patienten mit dem Präparat Ukrain behandelt, 59 davon in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Krebserkrankung. Im Laufe klinischen Erfahrungen zeigte sich, daß das Präparat in unterschiedlicher Weise das Tumorwachstum beeinflusst, jedoch in keinem Falle zu einer nennenswerten Knochenmarksdepression führte.

Es konnte 3 Gruppen von Patienten unterschieden werden:

Gruppe I umfaßte 8 Patienten - 2 Patientinnen mit Mamma- Ca; 2 Patienten mit malignem Melanom; 1 Patient mit basocellulärem Epitheliom; 1 Patient mit Rezidiven eines Zylinderepithelioms der Parotis; 2 Patientinnen, die vermutlich ein Mamma-Carcinom haben, von denen eine der beide der Entnahme einer Gewebsprobe nicht zustimmte und bei der anderen nur multiple Metastasen eines Adenocarcinoms im Axillar- und Supraclavicularbereich auftragen, der Primärtumor aber nicht lokalisiert werden konnte. In allen diese 8 Fällen zeigte sich eine deutliche Remission des Tumorgewebes, wobei sich das Tumorgewebe zum Teil in der umgekehrten Reihenfolge seiner Entstehung zurückbildete, d.h. diejenigen Metastasen, die zuletzt aufgetreten waren, verschwanden als erste. Es traten dabei keine Nekrosen auf, sondern es kam zunächst zu einer deutlichen Abgrenzung des Tumorgewebes gegen die Umgebung und zu einem Rückgang der lokalen Schwellung und evtl. auch der bestehenden Lymphödeme bei Abflußbehinderung. Anschließend wurde der Tumorknoten langsam kleiner. Bei diesen Patienten zeigte sich sofort nach den ersten Injektionen eine deutliche Wirkung in Form von subjektiven Sensationen wie:

Nachlassen der Schmerzen, in einem Fall schon 1- 2 Stunden nach der Injektion; Wärmegefühl im Tumor, was bei einem Patienten als lokale Erwärmung nachgewiesen werden konnte; Spannung und Kribbeln im Tumorbereich; Hitzeempfindungen, Tachycardie, leichter Schwindel oder Kopfschmerz; erhöhte Urinausscheidung; Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Übelkeit und zum Teil Depressionen. Diese Symptome traten nicht alle gleichzeitig auf, aber bei allen Patienten traten einige davon in individueller Reihenfolge nach jeder Injektion auf.

1 Aus den Aufzeichnungen einer Patientin geht eine deutliche
Korrelation der gemessenen Puls-, Blutdruck- und Temperatur-
werte mit Auftreten der genannten subjektiven Phänomene hervor.
Gruppe III umfaßte 27 Patienten: 10 Bronchial-Ca; 6 Mamma-Ca;
5 2 Ovarial-Ca; 2 Uterus-Ca; 1 Pankreas-Ca; 2 Rektum-Ca; 1 Magen-
Ca und einen Abdominaltumor, bei dem wegen des fortgeschrit-
tenen Zustandes der Primärtumor nicht eindeutig lokalisiert
werden konnte.

Im Unterschied zu Gruppe I zeigte sich hier in Bezug auf den
10 Tumor und im Sinne der beschriebenen Nebensymptome keine Wir-
kung. Auch bei längerer Behandlungsdauer und höherer Dosierung
zeigten sich keinerlei Veränderungen, die auf das Präparat
Ukrain zurückgeführt werden konnten.

Gruppe II war sozusagen eine Zwischengruppe und bestand aus 25
15 Patienten im extrem fortgeschrittenen Krankheitszustand: 9
Mamma-Ca; 7 Bronchial-Ca; Rektum-Ca; 2 Osteosarkom; 1 Prostata-Ca
1 Schilddrüsen-Ca; 1 Colon-Ca; 1 Magen-Ca und 1 Abdominaltumor.
Hier war die Wirkung des Präparates sehr unterschiedlich. Bei
allen diesen Patienten traten nach längerer Behandlungsdauer
20 die Begleitsymptome wie in Gruppe I beschrieben auf, jedoch
nicht so schnell.

Die Wirkung auf den Tumor bei diesen Patienten nicht so ausge-
prägt, was aber auch unter anderem darauf zurückgeführt werden
muß, daß das Krebswachstum schon zum Teil sehr weit fortgeschrit-
25 ten war. Bei 2 Patienten mit Bronchial-Ca kam es zu einer kurz-
zeitigen Remission des Tumors, bei 2 Patienten zu einem zeit-
weiligen Wachstumsstillstand. Bei 4 Patienten mit Mamma-Ca kam
es zu einer Verheilung von Exulcerationen über Metastasen und
bei 8 Patienten zu einem Rückgang von tumorbedingten Schmerzen,
30 zum Teil bis zur Schmerzfreiheit. Bei einer Patientin mit einem
infiltrierenden Schilddrüsenkarzinom-Rezidiv veränderte sich
der Tumor dergestalt, daß er gegen das gesunde Gewebe gut ab-
grenzbar wurde. Bei fast allen diesen Patienten besserte sich
der Allgemeinzustand zum Teil wieder. Erwarten, auch wenn das
35 Tumorwachstum nicht aufgehalten werden konnte. Zur besseren
Verdeutlichung wird aus jeder Gruppe jeweils eine repräsentative
Krankengeschichte beigelegt.

Gruppe I:

Pat. T. J., weiblich, 40 Jahre, Diagnose: Malignes Melanom. Histologisch verifiziert. (1977 wurde bei der Patientin ein malignes Melanom am linken Bein festgestellt und operativ behandelt.)

1980 wurde eine Lymphknotenmetastase in der linken Leiste mit einer Größe von 5 x 5 cm festgestellt und die Patientin daraufhin mit Ukrain behandelt. Sie erhielt im Laufe von drei Kuren insgesamt 680 mg.

Während der ersten Kur trugen zeitweise Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen und schlechtes Wohlbefinden und eine 10 Tage dauernde Vergrößerung der Lymphknotenmetastasen auf. Nach der zweiten Kur hatte der Lymphknoten nur noch Walnußgröße und nach der dritten die Größe eines Bohnenkernes; er war hart und nur noch schwer zu tasten. Das Wohlbefinden war gut.

Gruppe II:

Pat. H. G., weiblich, 63 Jahre, Diagnose: Mammacarcinom li. mit supraclaviculären Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen. Vorher durchgeführte systematische Therapie:

Nolvadex von Juni 1977 bis Januar 1978; Polychemotherapie mit Endoxan, Methotrexat, Fluor-Uracil und Prednisolon, später Kombinationstherapie mit Adriblastin-Endoxan vom März 1978 bis April 1979. Elipten (Aminoglutethimid) von April 1979 bis Januar 1980.

Therapiebeginn mit Ukrain am 29.2.1980. Befund bei Therapiebeginn: 5 x 5 cm große exulcerierte supraclaviculäre Metastase. Subjektiv Druckgefühl im Bereich der Augen sowie Spannungsgefühl li. supraclaviculär. Die Therapie wurde mit 2,5 mg begonnen. Gleich am Anfang bemerkte die Patientin ein Wärmegefühl im Bereich der li. Körperseite und unter dem supraclaviculären Tumor. Dieses Wärmegefühl wiederholte sich nicht mehr. Bereits nach 6 Spritzen war li. supraclaviculär keine Exulceration mehr sichtbar, die Tumorgröße selbst war jedoch unverändert.

Subjektiv war das Spannungsgefühl ebenso verschwunden wie das seit zwei Jahren bestehende Druckgefühl im Bereich der Augen. Bei der letzten Kontrolle am 8.4.1980 war die Patientin subjektiv beschwerdefrei. Sie klagte über mäßigen Gewichtsverlust. Lokalbefund li. supraclaviculär unverändert. Derzeit keine Exulceration.

ERSATZBLATT

1 lceration nachweisbar. Labormäßig (Blutbild, SMA, Serumcalcium) keine pathologischen Befunde. Es konnten keine gravierenden Nebenwirkungen festgestellt werden.

5 Gruppe III:

Pat. K. G., weiblich, 58 Jahre, Diagnose: Adeno-Solides Ovarialcarcinom; operativ entvernt.

Vorher durchgeführte systematische Therapie:

Endoxan 1200 mg per Infusionen. Kobaltbestrahlung 4500 rd/g.

10 Prophylaktische Therapie mit Ukrain. Während der Behandlung zeigten sich keinerlei Nebenwirkungen oder subjekte Wahrnehmungen wie Schwindel, Temperaturanstieg, Tachykardie oder Depressionen. Das Allgemeinbefinden und der Appetit besserten sich. Einen Monat nach Therapiebeginn wurde ein Knoten in der linken
15 Brust festgestellt, worauf nach einer Woche eine Mammektomie nach Patey durchgeführt wurde. Die Histologie zeigt ein teilweise nekrotisierendes solides Carcinom. Die Behandlung mit Ukrain wurde abgebrochen.

Zur Ergänzung des Wirkungsmechanismus wurden Untersuchungen
20 über die immunstimulierende Wirkung von Ukrain in vitro im sogenannten Lymphozyten-Transformations-Test durchgeführt. Lymphozyten sind bekanntlich immunkompetent, wenn sie fähig sind, das spezifische Antigen zu erkennen, oder wenn sie fähig sind, auf dieses zu reagieren. Solche Zellen werden Immunozyten genannt und ihre Vorstufen Immunoblasten.
25

Die Bildung von Immunoblasten kann auch in vitro durchgeführt werden. Die Immunoblasten haben eine Größe von $20-30\mu$, normale Lymphozyten dagegen nur eine Größe von $5-15\mu$.

Um die biologische Wirkungsweise von Ukrain zu erforschen, wurden
30 folgende immunologische Untersuchungen durchgeführt.

Für die Blastentransformation wurde isolierte Lymphozyten von Meerschweinchen nach Zusatz von Ukrain verwendet. Für die Isolation wurde eine Mischung der unter dem Handelsnamen Ficoll 4000 erhältlichen Verbindung und EDTA benutzt (0,9 EDTA + 0,1 Ficoll 4000).
35

Die isolierten Lymphozyten wurden in vitro in Parker-Lösung mit einem Zusatz von $1,6\mu\text{g}$, $0,16\mu\text{g}$ und $0,016\mu\text{g}$ gezüchtet.

Gleichzeitig wurden Lymphozyten in Parker-Lösung mit dem unsp-

1 zifischen Stymulator Phytohemagglutinin (PHA) 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und
ohne Zusatz zur Kontrolle gezüchtet. Um eine Bakterienbesiedelung
zu vermeiden, wurde die nötige Menge der Antibiotika Pencillin,
Streptomycin und Nystatin zugefügt. Die Kulturen wurden bei 37°C
5 inkubiert und während 3 Tagen täglich die Zahl der transformie-
rten Lymphozyten unter dem Mikroskop ausgezählt.

In jedem Präparat wurde 100 Lymphozyten ausgezählt und diejeni-
gen, die größer als 15 μ bei menschlichen und 20 μ bei den Meer-
schweinchen Lymphozyten waren, wurden als transformiert gewer-
10 tet. In allen Fällen war vor Beginn der Züchtung die Zahl der
transformierten Zellen nicht größer als 10,1 %. Die Tests wur-
den mit den Lymphozyten von 10 gesunden Menschen und 10 gesund-
en Meerschweinchen durchgeführt. Diese Ergebnisse deutlich da-
rauf hinweisen, daß das Präparat Ukrain eine Lymphozytentrans-
15 formation bewirkt.

Die Dosis von Ukrain wurde, nach folgender Überlegung gewählt:
da bei einer Kur mit Ukrain die mittlere Einzeldosis 16 mg be-
trägt, mit jeweils 1/10000; 1/100000 und 1/1000000 der Menge
dosiert. Die Ergebnisse sind in den nachstehenden Tabellen I
20 und II zusammengefaßt:

1 Tabelle I

Prozente der transformierten Meerschweinchen-Lymphozyten

5	Nr.	Kultur - Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
			4 h	48 h	72 h
10	1.	1,6 µg/ml Ukrain	48,6	45,6	40,2
		0,16 '-' '-'	42,3	29,3	28,5
		0,016 '-' '-'	35,6	33,6	25,0
		PHA	32,2	28,3	27,9
		Ohne Stimulator	19,2	15,3	1,8
15	2.	1,6 µg/ml Ukrain	53,9	30,2	18,3
		0,16 '-' '-'	48,7	32,2	32,0 (?)
		0,016 '-' '-'	27,3	30,2	18,5
		PHA	21,8	17,2	17,5
		Ohne Stimulator	13,3	12,2	19,2 (?)
20	3.	1,6 µg/ml Ukrain	50,2	48,3	42,8
		0,16 '-' '-'	49,3	51,1	39,9
		0,016 '-' '-'	41,0	29,3	30,1
		PHA	32,5	29,8	22,3
		Ohne Stimulator	18,0	11,2	10,3
25	4.	1,6 µg/ml Ukrain	55,6	42,3	
		0,16 '-' '-'	50,8	40,7	43,8
		0,016 '-' '-'	41,2	36,5	39,5
		PHA	33,2	27,0	18,0
		Ohne Stimulator	18,2	18,0	16,2
30	5.	1,6 µg/ml Ukrain	51,3	43,5	31,5
		0,16 '-' '-'	48,2	33,2	33,5
		0,016 '-' '-'	39,9	31,5	30,2
		PHA	33,4	20,3	11,3
		Ohne Stimulator	12,5	12,5	8,4

Nr.	Kultur-Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
6.	1,6µg/ml Ukrain	58,5	57,9	41,8
	0,16 -' -' -'	48,3	50,0	43,2
	0,016 -' -' -'	40,1	35,2	30,0
	PHA	30,2	22,1	17,3
	Ohne Stimulator	19,0	18,2	13,5
7.	1,6µg/ml Ukrain	43,3	41,2	39,8
	0,16 -' -' -'	42,3	36,6	36,2
	0,016 -' -' -'	41,2	37,2	35,5
	PHA	33,3	33,4	27,2
	Ohne Stimulator	15,1	16,1	13,2
8.	1,6 µg/ml Ukrain	48,7	45,1	40,3
	0,16 -' -' -'	43,1	39,2	31,1
	0,016 -' -' -'	35,6	29,8	24,2
	PHA	31,3	27,0	24,3
	Ohne Stimulator	12,2	10,1	10,5
9.	1,6 µg/ml Ukrain	53,3	51,5	41,2
	0,16 -' -' -'	49,6	47,2	42,2
	0,016 -' -' -'	39,2	36,7	34,6
	PHA	38,3	32,8	25,2
	Ohne Stimulator	18,1	16,7	11,3
10.	1,6 µg/ml Ukrain	56,2	53,6	40,7
	0,16 -' -' -'	49,3	42,8	34,5
	0,016 -' -' -'	39,8	37,3	28,3
	PHA	34,2	33,2	27,5
	Ohne Stimulator	12,0	10,2	8,4

1 Tabelle II

Prozente der transformierten menschlichen Lymphozyten

Nr.	Kultur-Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
5	1. 1,6 µg/ml Ukrain	47,2	43,4	41,2
	0,16 -' -' -'	43,8	39,2	38,6
	0,016 -' -' -'	39,6	36,7	35,2
	PHA 5 µg/ml	36,6	24,8	20,8
	Ohne Stimulator	11,1	9,2	9,0
10	2. 1,6 µg/ml Ukrain	49,3	41,2	37,2
	0,16 µg/ml -' -'	45,2	40,3	33,2
	0,016 -' -' -'	38,6	36,2	26,8
	PHA 5 µg/ml	31,2	28,0	21,2
	Ohne Stimulator	18,4	14,1	8,4
15	3. 1,6 µg/ml Ukrain	19,1	18,8	16,2
	0,16 -' -' -'	19,5	18,2	15,3
	0,016 -' -' -'	14,2	15,3	13,2
	PHA 5 µg/ml	33,1	28,2	14,1
	Ohne Stimulator	10,7	9,3	15,3
20	4. 1,6 µg/ml Ukrain	43,9	42,8	39,4
	0,16 -' -' -'	41,2	40,6	41,2
	0,016 -' -' -'	33,6	32,1	31,2
	PHA 5 µg/ml	40,2	33,6	28,3
	Ohne Stimulator	13,6	12,3	10,8
25	5. 1,6 µg/ml Ukrain	53,5	51,5	47,8
	0,16 -' -' -'	43,6	43,6	41,0
	0,016 -' -' -'	37,2	37,8	36,2
	PHA 5 µg/ml	36,4	28,5	25,4
	Ohne Stimulator	15,3	14,4	12,8

Nr.	Kultur-Medium mit Zusatz	Bebrütungszeit		
		24 h	48 h	72 h
5	6. 1,6 µg/ml Ukrain	55,5	53,4	51,5
	0,16 -' -' -'	51,2	49,1	47,3
	0,016 -' -' -'	43,2	36,2	36,0
	PHA 5 µg/ml	37,1	36,2	34,7
	Ohne Stimulator	19,3	18,4	16,5
10	7. 1,6 µg/ml Ukrain	48,6	46,8	42,5
	0,16 -' -' -'	47,2	45,2	24,5
	0,016 -' -' -'	39,8	32,0	21,2
	PHA 5 µg/ml	30,1	26,8	19,0
	Ohne Stimulator	14,7	13,1	8,5
15	8. 1,6 µg/ml Ukrain	52,3	37,4	21,8
	0,16 -' -' -'	43,3	23,3	19,3
	0,016 -' -' -'	41,2	19,4	17,4
	PHA 5 µg/ml	37,3	19,5	20,1
	Ohne Stimulator	9,0	8,3	8,2
20	9. 1,6 µg/ml Ukrain	47,2	32,8	29,1
	0,16 -' -' -'	43,4	36,4	34,2
	0,016 -' -' -'	38,6	25,0	20,0
	PHA 5 µg/ml	36,6	26,6	21,4
	Ohne Stimulator	15,5	13,3	10,7
25	10. 1,6 µg/ml Ukrain	48,3	37,4	33,3
	0,16 -' -' -'	43,4	41,2	36,8
	0,016 -' -' -'	37,1	36,2	29,1
	PHA 5 µg/ml	30,0	19,4	18,4
	Ohne Stimulator	9,3	9,6	5,3
30				
35				

1 In den Test zeigte sich eine statistische signifikante Def-
ferenz zwischen der Anzahl der transformierten Lymphozyten von
Menschen und Tieren und den Kontrollgruppen bei Anwesenheit
5 von Ukrain. Daraus kann der schluß gezogen werden, daß das
Präparat Ukrain eine immunologische Wirkung besitzt und das
menschliche Abwehrsystem stimuliert.

Nur in einem von 10 Fällen (siehe Tabelle II, Nr. 3) zeigte sich
keine deutliche Transformierung von Lymphozyten. Es handelt
sich dabei um menschliche Lymphozyten. Bei Patient Nr.3 kön-
10 nte also unter Umständen ein "In vitro-Äquivalent" zu dem
klinischen Phänomen vorliegen, bei dem einzelne Patienten auf
Ukrain überhaupt keine Reaktion zeigten.

Bei allen anderen Patienten eine höhere Transformationsrate
erzielt wurde als mit PHA.

15 Es ist in diesem Zusammenhang besonders auffällig, daß bei sehr
vielen Patienten nach den ersten Ukrain-Injektionen Infektio-
nskrankheiten verschwanden; darunter waren hartnäckige Mycosen,
die vorher auf keine Therapie angesprochen hatten, Fälle von
chronischer Bronchitis und Halsentzündungen unklarer Genese,
20 sowie andere, nach Ansicht derbehandelnden Ärzte, sowohl
viral als auch bakterielle Erkrankungen. Scheinbar verursacht
das Präparat eine Stimulierung der natürlichen Killerzellen,
deren Funktion die Zerstörung von Tumorzellen und virusbefal-
lenen Zellen bzw. Bakterien und Pilzen ist.

25 Schließlich ergab noch die Durchführung der an sich bekannten
Agargelelektrophorese mit Ukrain unter Verwendung von 0,05 mg
Ukrain, das auf Agargel (Sörensen Puffer + NaCl) in eine kleine
Kerbe gegeben und 4 Stunden bei 70 Volt und 2 mA gefahren
wurde, wobei ein Filterpapier auf die Oberfläche gepreßt, der
30 Start und die Polung markiert, bei Betrachtung unter der UV-
Lampe ein zum negativen Pol gerichtetes fluoreszierendes Band.
Die fluoreszierenden Fraktionen waren positiv geladen.

Aus dem Vorstehenden wird klar erkennbar, daß die eingangs
angesprochenen Präparate bzw. Verbindungen sowohl zum Diagno-
35 stizieren als auch zur therapeutische Behandlung von Tumoren
aller Art, aber auch für infektiöse Krankheiten, eingesetzt
werden können, wofür erfinderisch die fluoreszierende Wirkung
der Präparate von großer Bedeutung ist. Zur Diagnose ist
es für die Früherkennung somit möglich, nach Injektion des

1 bzw. der Präparate durch deren Kumulierung im erkrankten Ge-
webebereich eine rasche und zuverlässige Frühdiagnose vorzu-
nehmen, die sich erkennen läßt einmal in dem schnellen Abbau
5 der Injektionsflüssigkeit aus dem injizierten Bereich und in
der Lokalisierung derselben im erkrankten Bereich, also bei-
spielsweise im Tumorgewebe.

Diese Beobachtung erstreckt sich auch auf alle endoskopischen
Verfahren wie Bronchoskopie, Mediastinoskopie, Thorakoskopie,
Oesophagoskopie, Oto-Rhinoskopie, Laryngoskopie, Rektoskopie,
10 Proktoskopie u.a., wobei z.B. Kaltlicht durch UV-Licht erset-
zt wird.

In diesem Zusammenhang ist als weitere diagnostische Methode
denkbar die Anlagerung eines radioaktiven Isotops an das Prä-
parat, so daß in an sich bekannter Weise die Radioaktivität
15 mit entsprechenden Detektoren gemessen und ihre Kumulierung
beispielsweise mit einem Gamma-Strahlen-Scanner aufgezeichnet
werden kann. Die vorstehenden Ergebnisse zeigen aber auch die
Stimulierung etwa der Lymphocyten zu Immuocyten mittels der
aufgezeigten Präparate, was gleichbedeutend ist mit der Er-
20 zeugung von sogenannten Killer-Zellen, die das befallene bzw.
körperfremde Gewebe oder die eingedrungenen Viren und dergleich-
en zerstören. Dieser hohe therapeutische Effekt wurde sowohl
im Hinblick auf die Vernichtung von karzinogenen Geweben,
also zur Heilung von Tumorerkrankungen, als auch Virenerkrank-
25 ungen, Bakterienerkrankungen und Pilzkrankungen festgestel-
lt, und es konnte darüber hinaus auch eine Heilung von Polyart-
hritis erkannt werden.

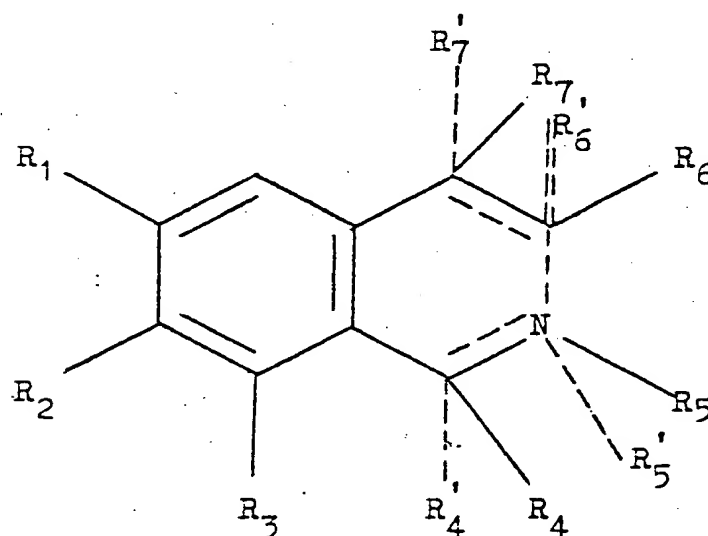
Schließlich ist neben der Markierung der auf gezeigten Präpara-
te mit fluoreszierenden Stoffe und radioaktiven Isotopen auch
30 noch eine Dotierung mit strahlungsabsorbierenden Verbindungen
oder Radikalen denkbar, so daß etwa die Kumulierung in einem
bestimmten Gewebebereich durch die dann dort erhöhte Absorption
von Röntgenstrahlung erkennbar wird.

1 P a t e n t a n s p r ü c h e

- 5 1. Verfahren zum Diagnostizieren und für die therapeutisch⁴ Behandlung von Tumoren und/oder infektiösen Krankheiten verschiedenster Art unter präparativem Einsatz von Alkaloidverbindungen bzw. deren Salzen, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß sie eine Stimulierung der zellulären Abwehr bewirken, die sich gegen Tumorzelle, virusbefallene Zellen und andere Antigene richtet, daß die eine affinitive Wirkung auf Tumorgewebe mit rascher Akkumulierung aufweisenden präparativen Verbindungen bezüglich ihrer fluoreszierenden, radioaktiv dotierten und/oder strahlenabsorbierenden Wirkung nach erfolgter Applikation mit hierfür geeigneten Detektoren verfolgt und dadurch ihr Abbau an der

10 Applikationsstelle und die lokale Akkumulierung im erkrankten Gewebebereich in Abhängigkeit von der Zeit festgestellt wird und/oder durch Koppelung an cytostatische Verbindungen eine direkte lokale Tumorbekämpfung ermöglichen.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Präparate mit radioaktiven Isotopen markiert werden.
- 25 3. Verfahren nach Anspruch 1 , d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Präparate mit unter UV-Licht fluoreszierenden Stoffen versetzt oder eingesetzt werden bzw. selbst fluoreszierend sind.
- 30 4. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß die Präparate mit Röntgenstrahlen absorbierenden Verbindungen oder diese Verbindungen mit entsprechenden Radikalen beaufschlagt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß durch die Anreicherung der oder des Abwehrzellen bildenden Präpatrates im Akkumulierungsbereich maligne Tumorzellen gleichermaßen wie andere antigene Strukturen (Viren, Bakterien, Pilzerkrankungen usw.) vernichtet werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß das bzw. die Präparate zur Behandlung von Polyarthrititis, als Analgetikum und/oder postoperativen Entzündungshemmung verwendet wird.
7. Neues Alkaloidderivat der allgemeinen Formel (I),



(I)

worin bedeuten

R₁ = H; OCH₃;

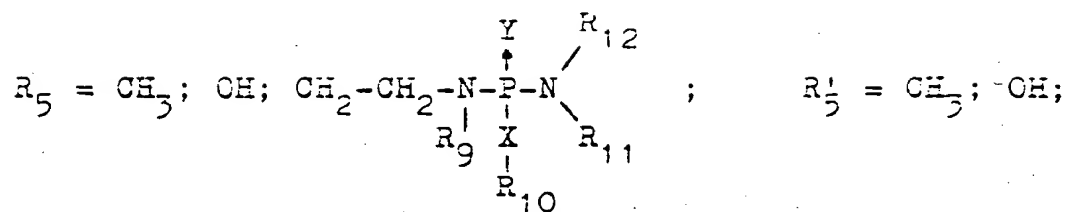
R₂ = OCH₃; OH; CH₂-CH₂-N-P-N $\begin{matrix} \uparrow Y \\ | R_9 \\ | X \\ | R_{10} \end{matrix}$ $\begin{matrix} \diagup R_{12} \\ \diagdown R_{11} \end{matrix}$;

R₃ = H; OCH₃; CH₂-CH₂-N-P-N $\begin{matrix} \uparrow Y \\ | R_9 \\ | X \\ | R_{10} \end{matrix}$ $\begin{matrix} \diagup R_{12} \\ \diagdown R_{11} \end{matrix}$

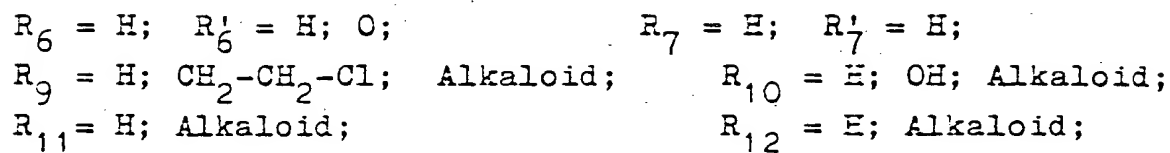
R₄ = H; O; CH₂COCH₂;

R'₄ = H;

1



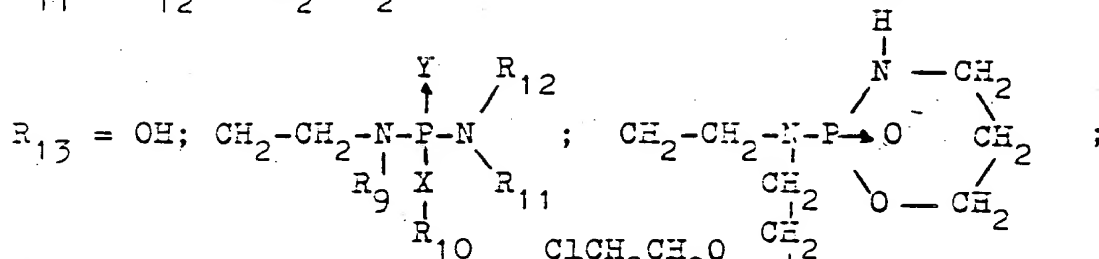
5



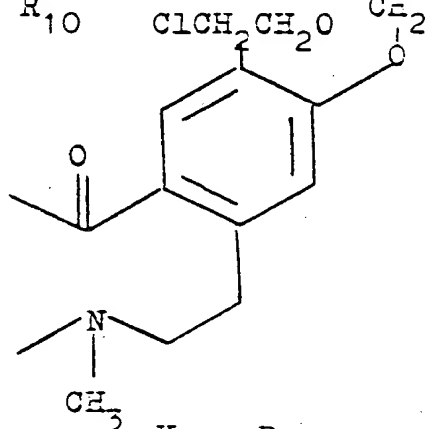
10



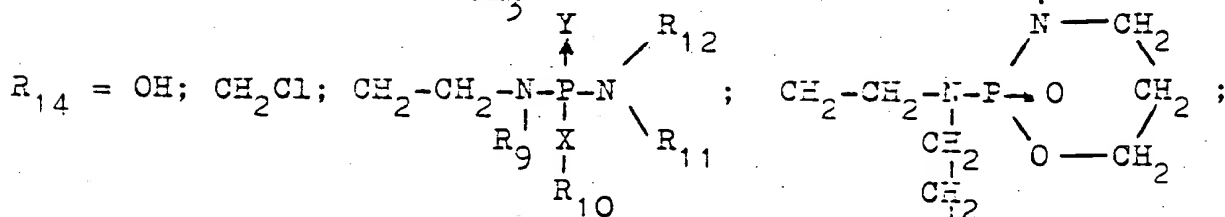
15



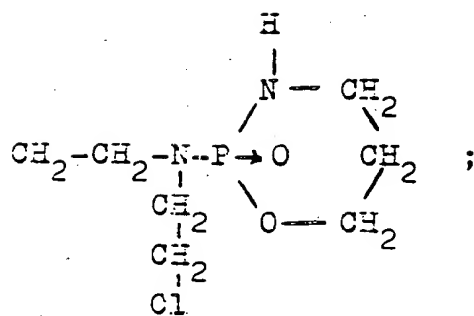
20



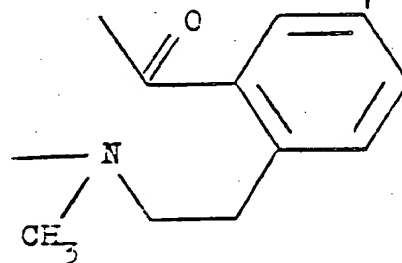
25

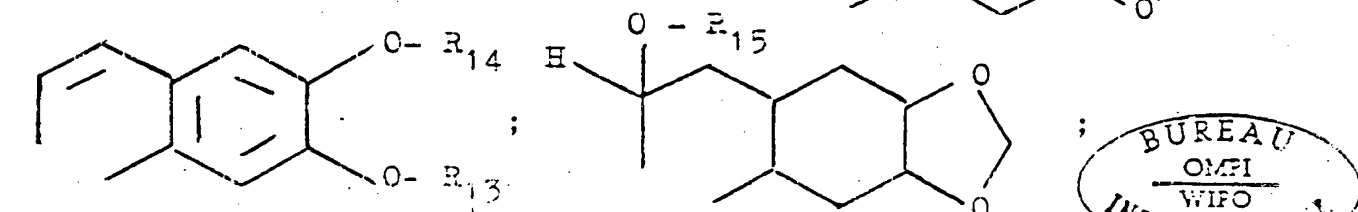
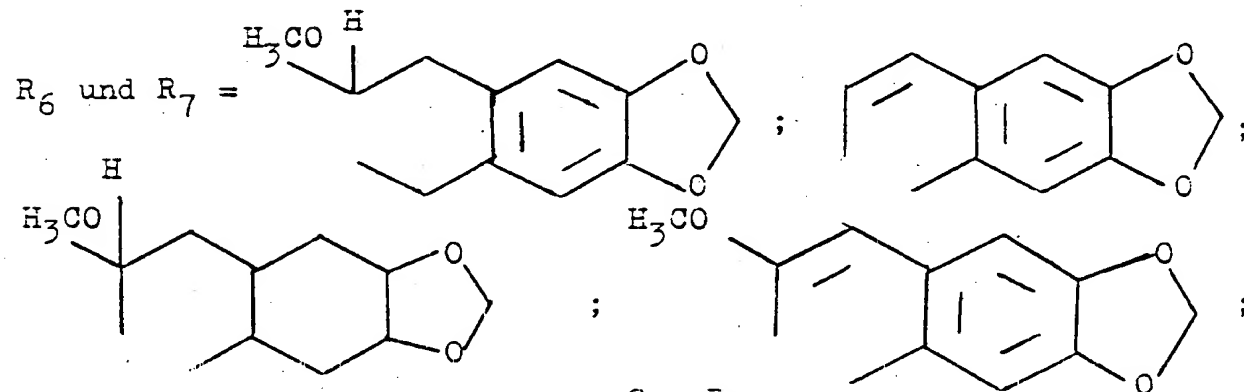
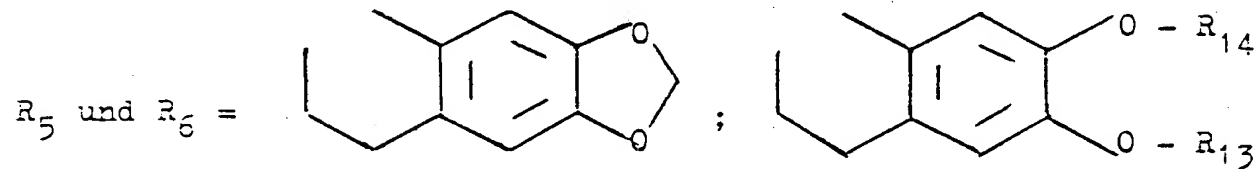
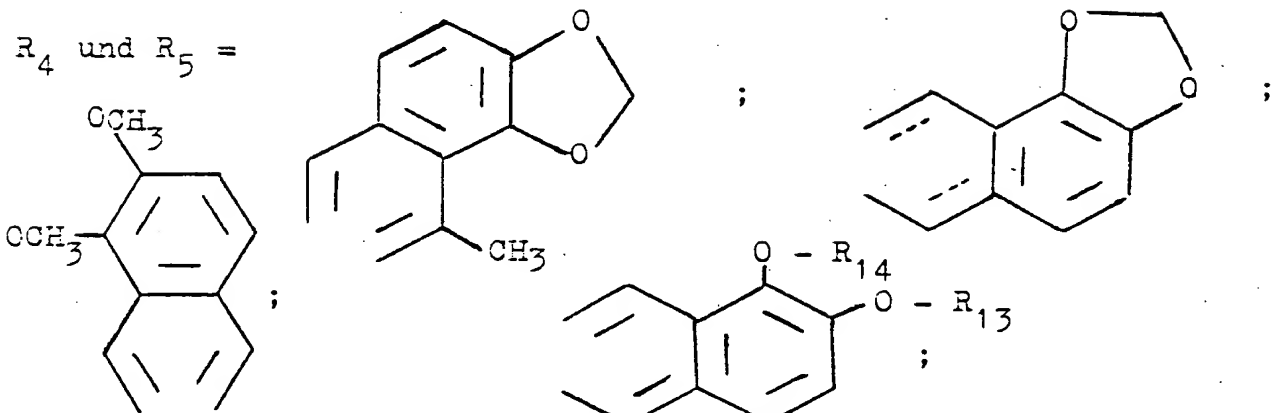
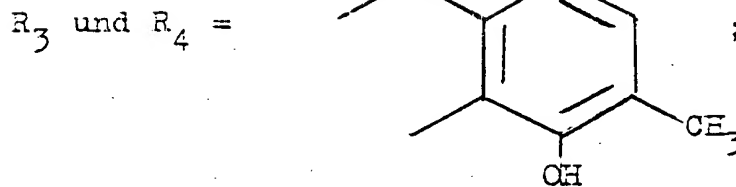
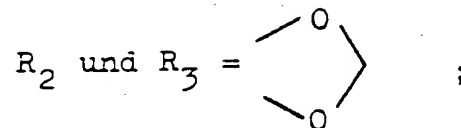
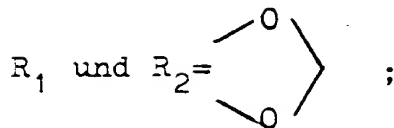
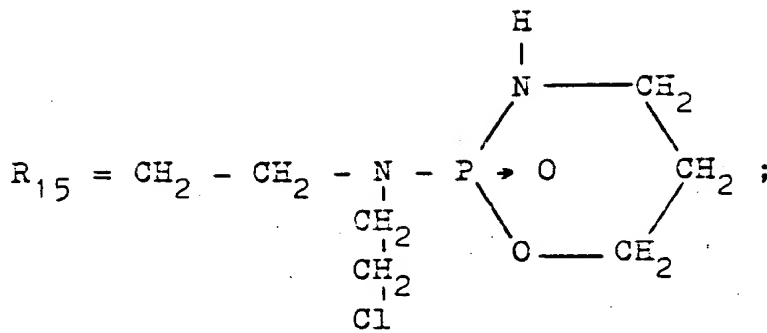


30

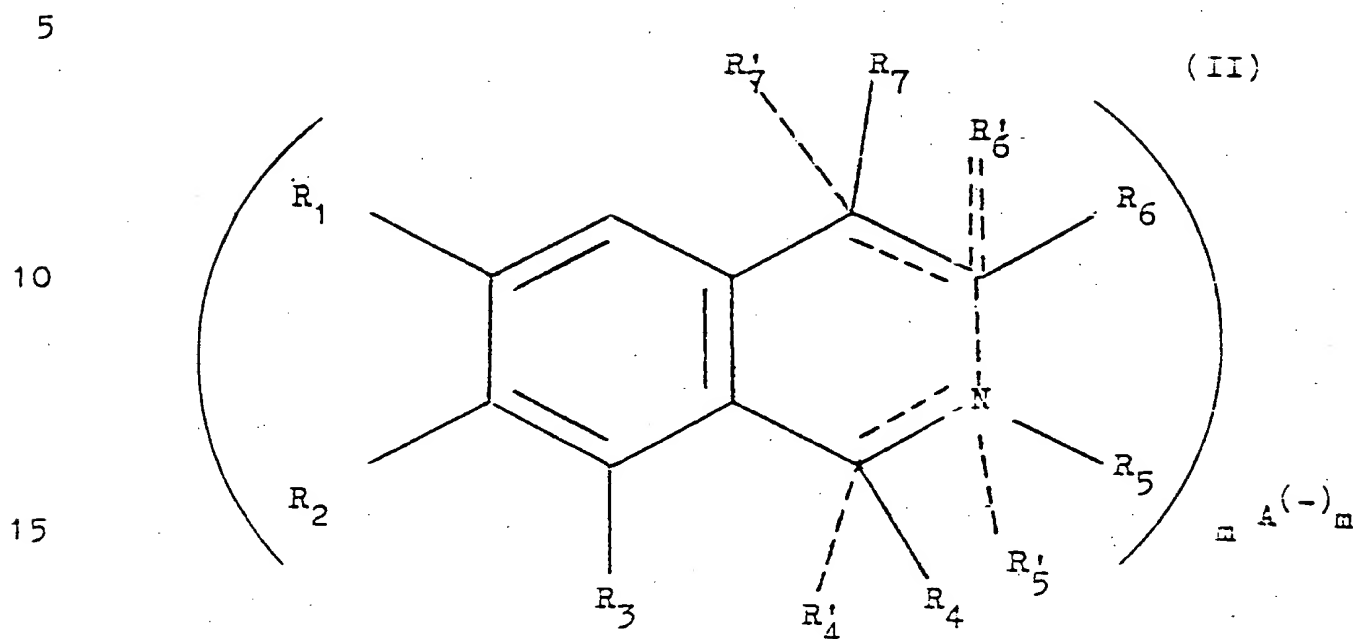


35





8. Verfahren zur Herstellung von neuen Alkaloidderivaten bzw. deren Salzen der allgemeinen Formel (II),



worin m 1, 2 oder 3 bedeutet und A ein einwertiges oder den äquivalenten Teil eines mehrwertigen Säureanions bedeutet,

Worin bedeuten

$R_1 = H; OCH_3;$

$R_2 = OCH_3; OH; CH_2 - CH_2 - N - \begin{array}{c} Y \\ \uparrow \\ P \\ | \\ X \\ | \\ R_{10} \end{array} - N \begin{array}{l} R_{12} \\ R_{11} \end{array};$

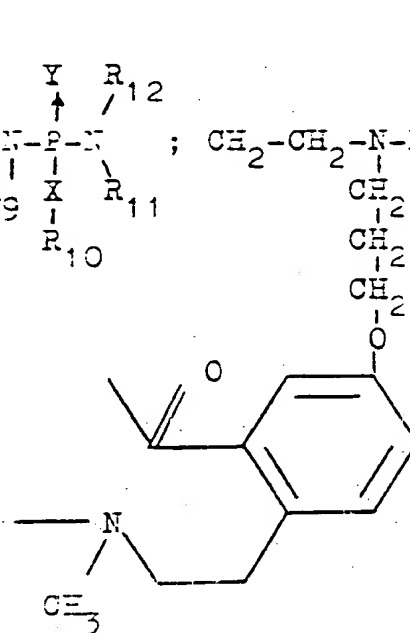
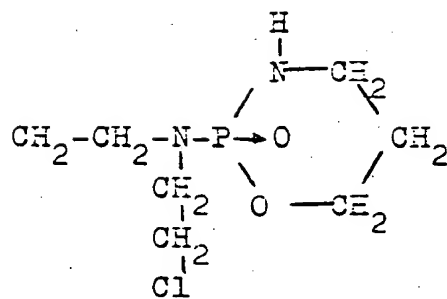
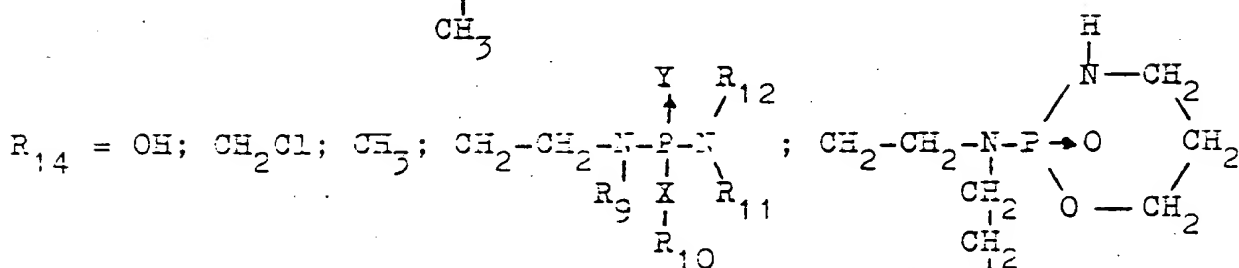
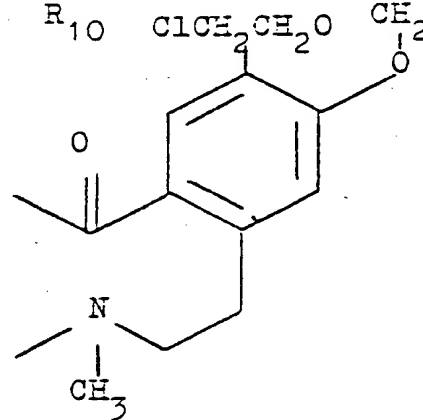
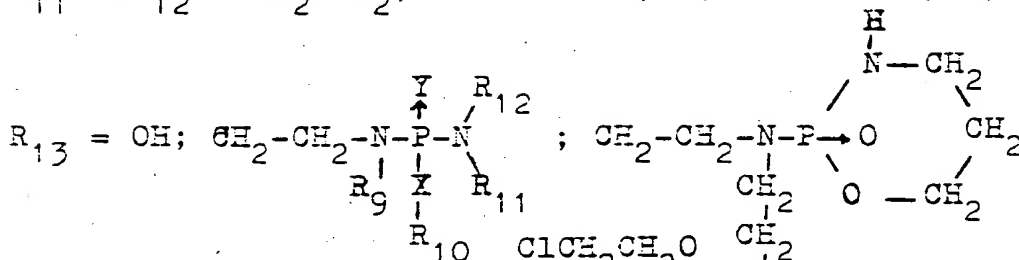
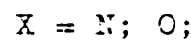
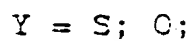
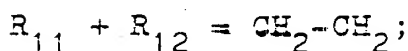
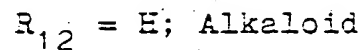
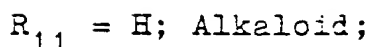
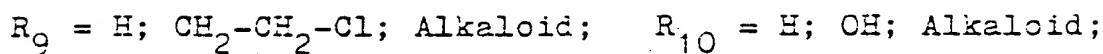
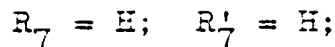
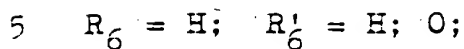
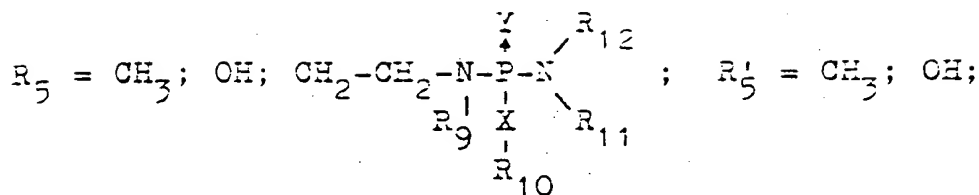
$R_3 = H; OCH_3; CH_2 - CH_2 - N - \begin{array}{c} Y \\ \uparrow \\ P \\ | \\ X \\ | \\ R_{10} \end{array} - N \begin{array}{l} R_{12} \\ R_{11} \end{array};$

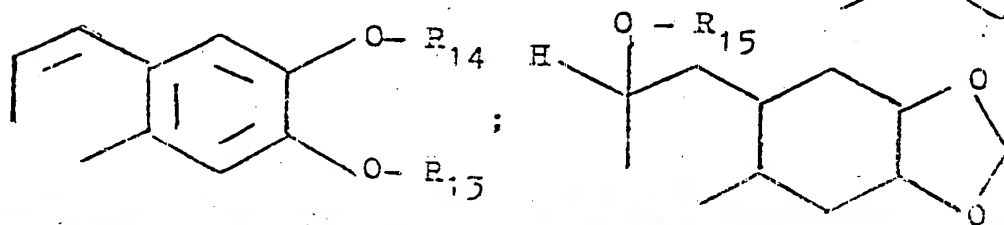
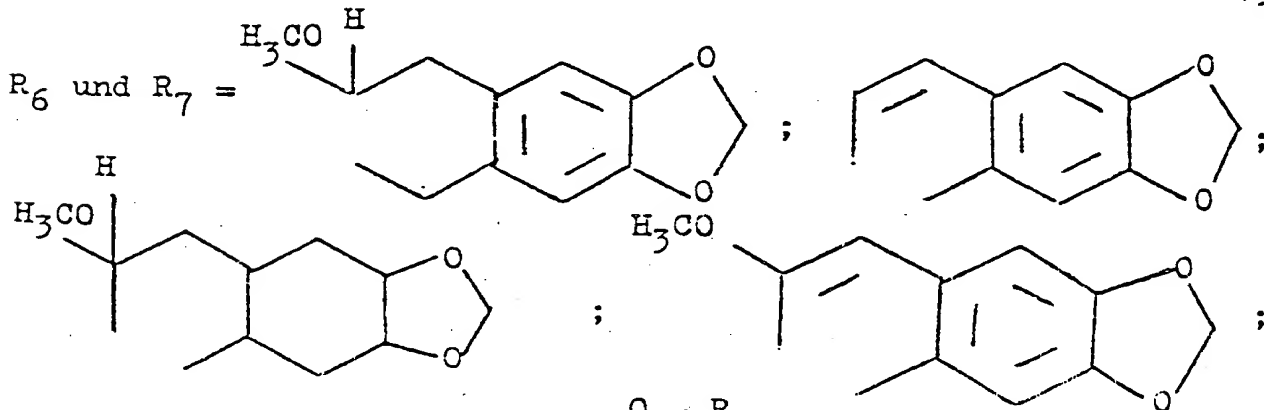
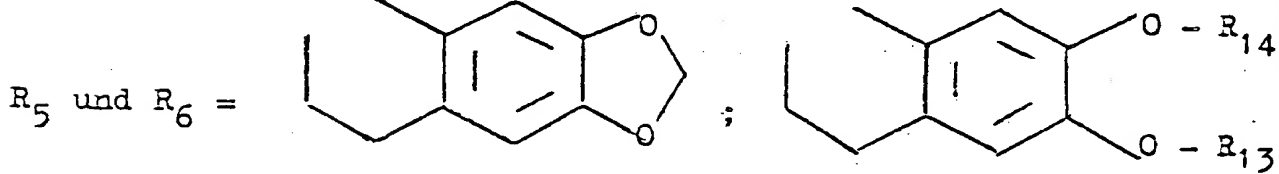
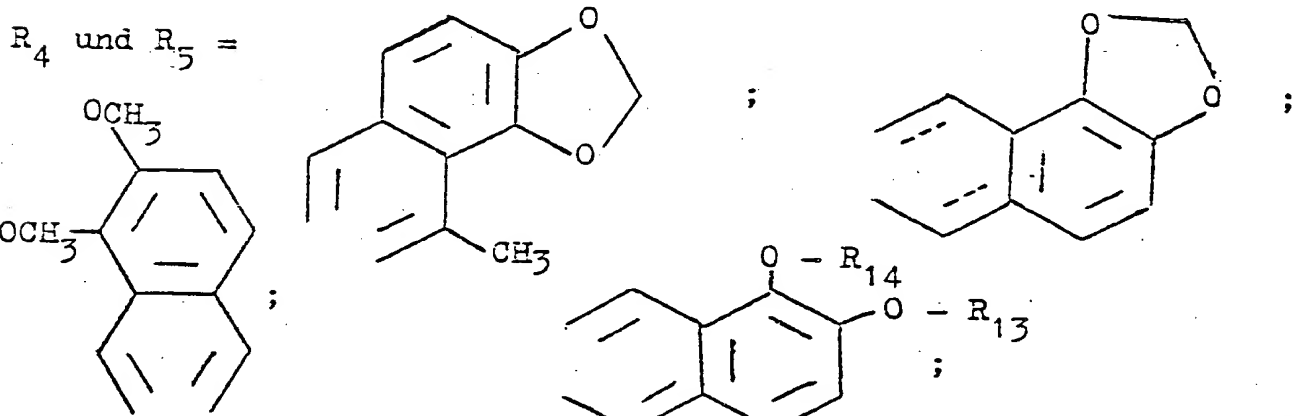
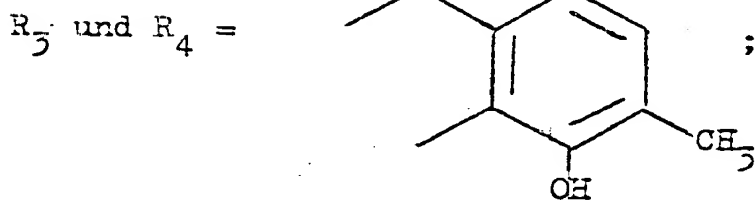
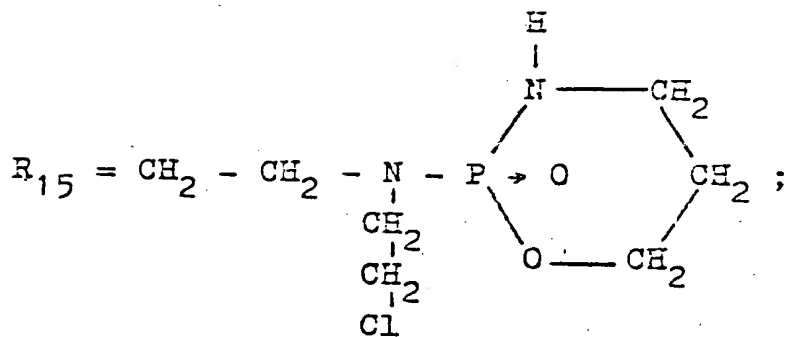
35

$R_4 = H; O; CH_2COCH_2;$

$R_4' = H;$

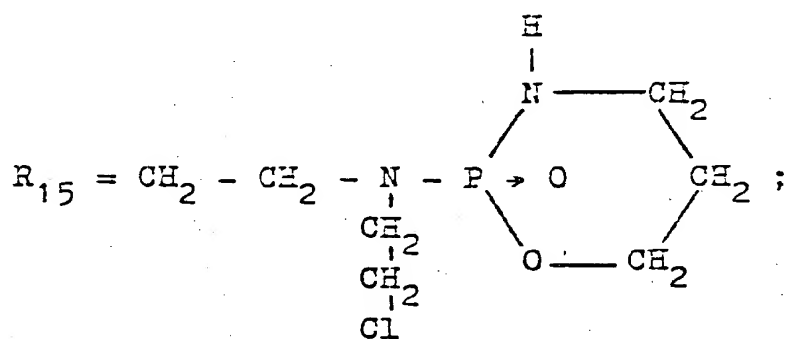
31



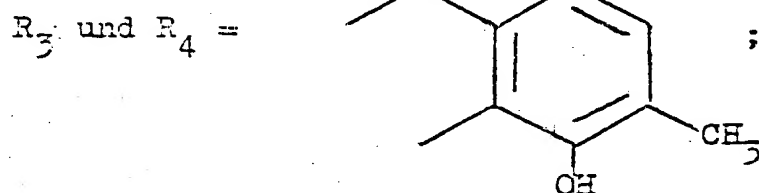


1

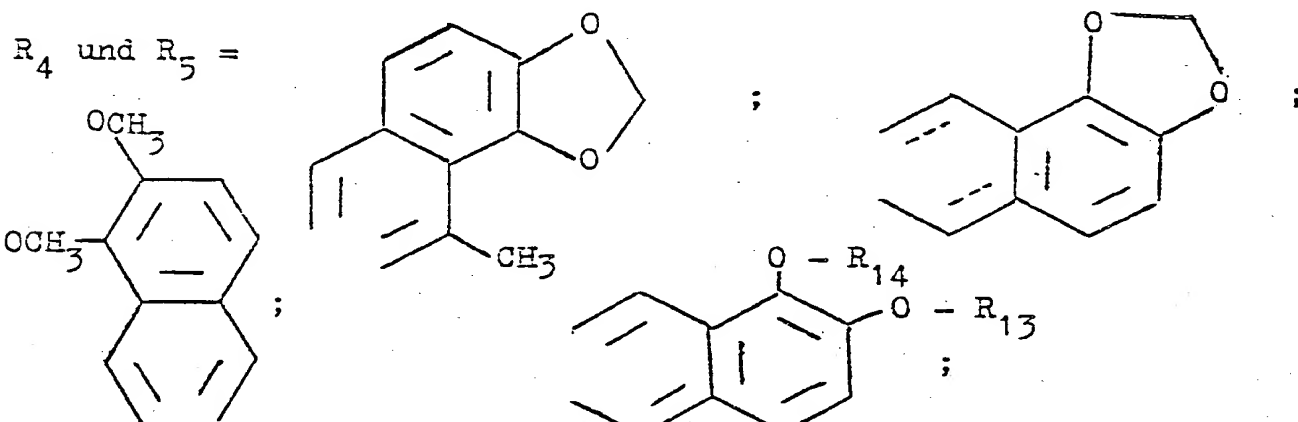
5



10

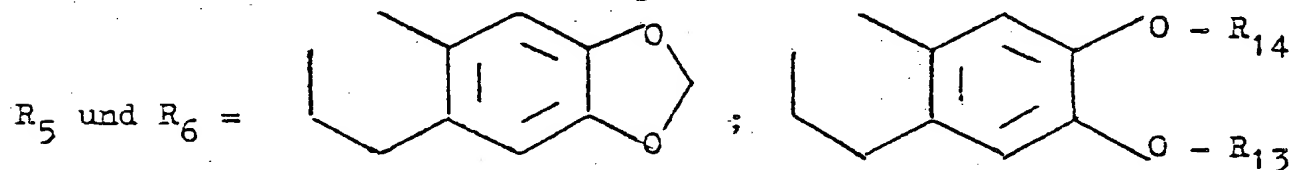


15

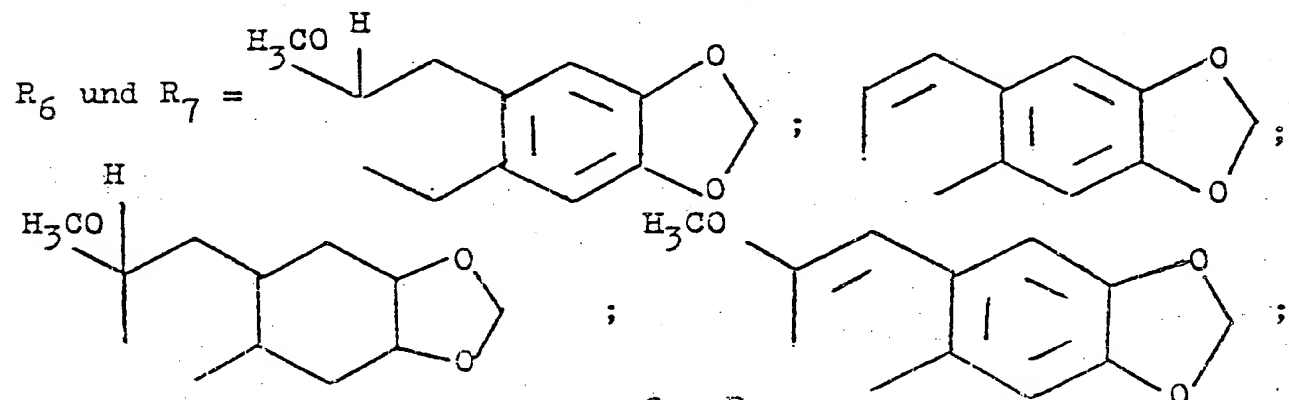


20

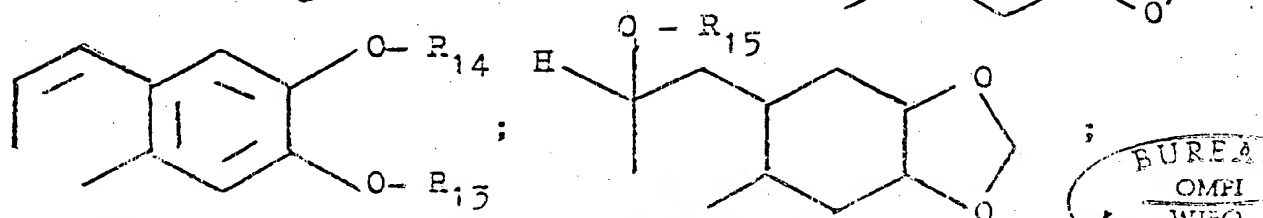
25



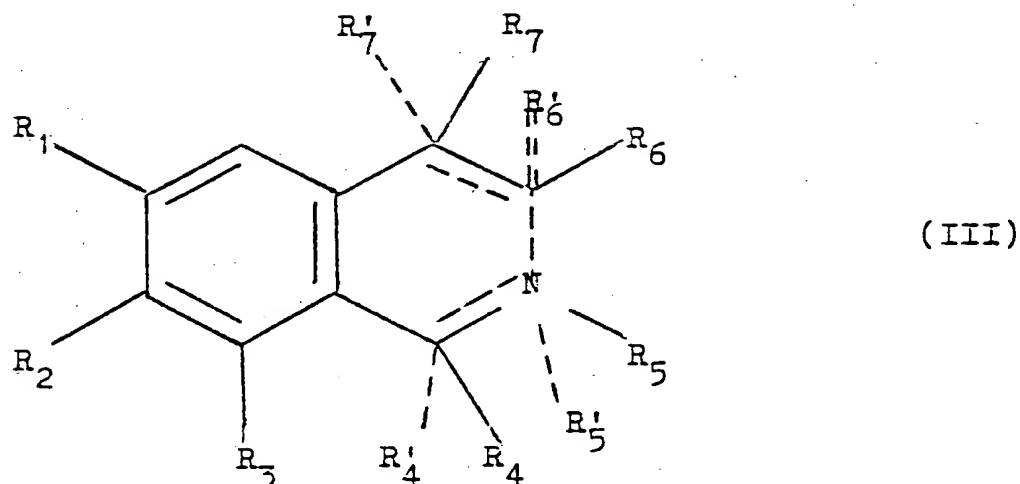
30



35



dadurch gekennzeichnet, daß man ein oder mehrere Alkaloide der allgemeinen Formel (III),



worin bedeuten

$R_1 = \text{H}; \text{OCH}_3; R_2 = \text{OH}; \text{OCH}_3; R_3 = \text{H}; \text{OCH}_3;$
 $R_4 = \text{H}; \text{O}; \text{CH}_2\text{COCH}_2; R'_4 = \text{H}; R_5 = \text{CH}_3; \text{OH};$
 $R'_5 = \text{CH}_3; \text{OH}; R_6 = \text{H}; R'_6 = \text{H}; \text{O}; R_7 = \text{H}; R'_7 = \text{H};$

R_1 und $R_2 =$;

R_2 und $R_3 =$;

R_3 und $R_4 =$;

R_4 und $R_5 =$;

R_5 und $R_6 =$;

R_6 und $R_7 =$;

R_7 und $R'_7 =$;

R'_7 und $R'_6 =$;

R'_6 und $R'_5 =$;

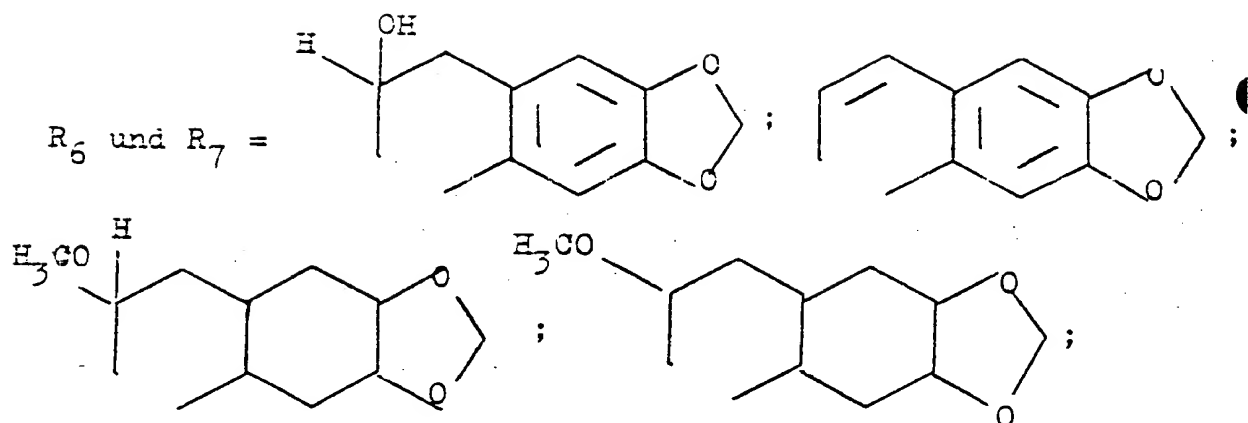
R'_5 und $R'_4 =$;

R'_4 und $R'_3 =$;

ERSATZBLATT



R_6 und R_7 =

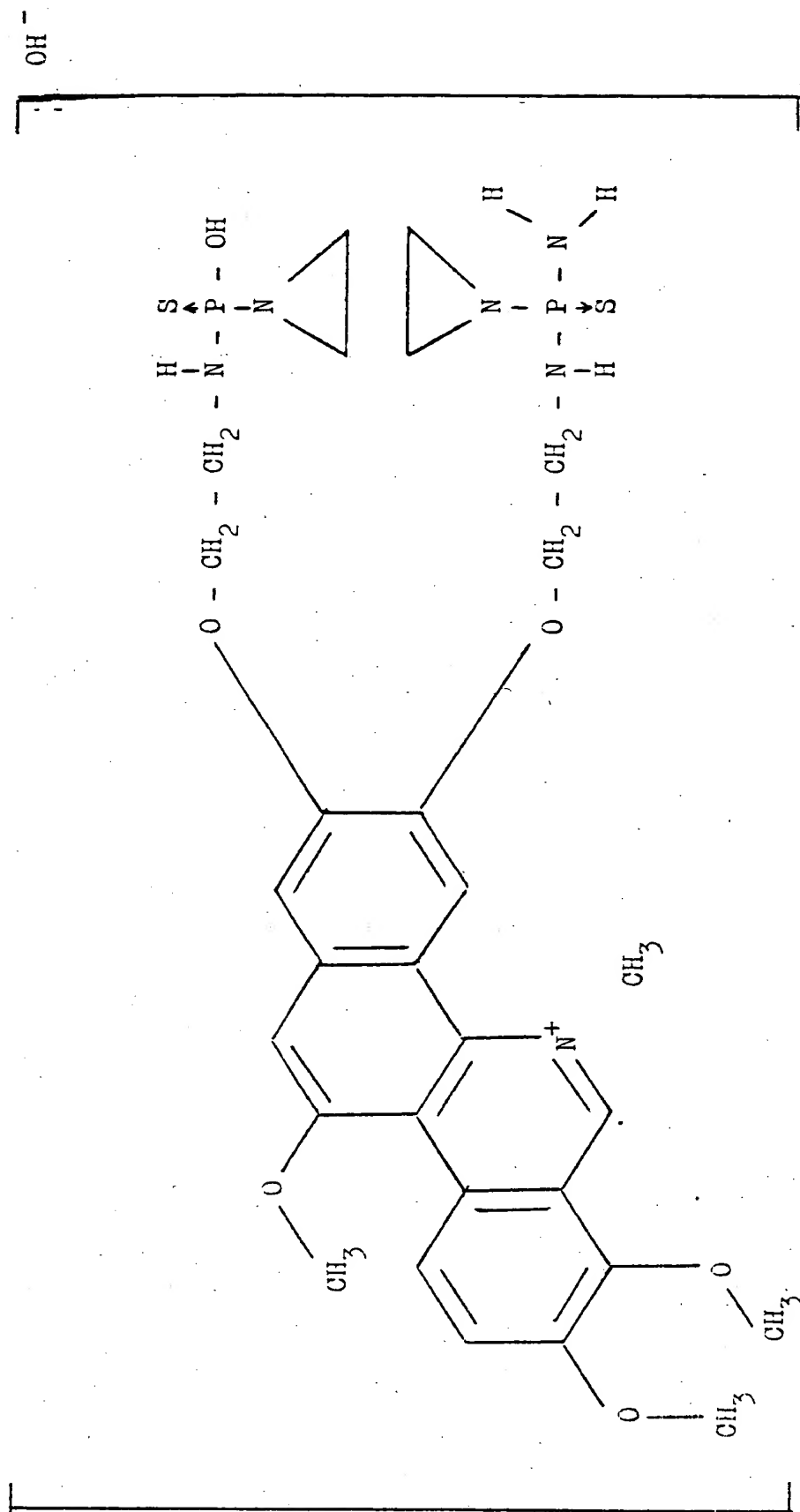


oder die entsprechende Alkaloidbase, oder Alkaloidsalze mit einem entsprechenden alkylierenden Mittel umgesetzt, die Umsetzung der Alkaloidsalze mit dem cytostatische Mittel zweckmäßig in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch bei erhöhter Temperatur durchführt, worauf die Umsetzungsprodukte mit der jeweils gewünschten Säure zweckmäßig einem organischen Lösungsmittel zugeführt werden, wobei nach Salzbildung das jeweilige Salz ausgefällt bzw. durch Ausschütteln mit Wasser oder wässriger Säure in die wässrige Lösung extrahiert wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, d a d u r c h g e k e n n - z e i c h n e t, daß man als alkylierendes Mittel Thiophosphorsäuretriaziridid, Cyclophosphamid, Fluorobenzo-TEPA, Busulfan, Chlorambucil; 1,2-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosoureal; Dibromomannitol, Mechlorethamine, Melphalan, Triethyleniminophosphamide, Benzotep, Dipine, Thiodipine, Hexaphosphamide, Fluorodopan, Triethylenemelamine, Isophosphamide, Methyl CCNU, Diiodobenzotepa, Asaley; 5-(2-Chloroethyl-2-fluoroethyl)-aminomethyluracil, Sarcolysin, Asaphon, Asameth Saneth, Asalin, Salin, Phenaphan, Phenameth, Phenestrol, Photrin, Dopan, Lysepsin, Nevembicin, Novembitol, Spirazidine, Prospidine, Lophenal, Imiphos, Ethimidine und andere einsetzt.

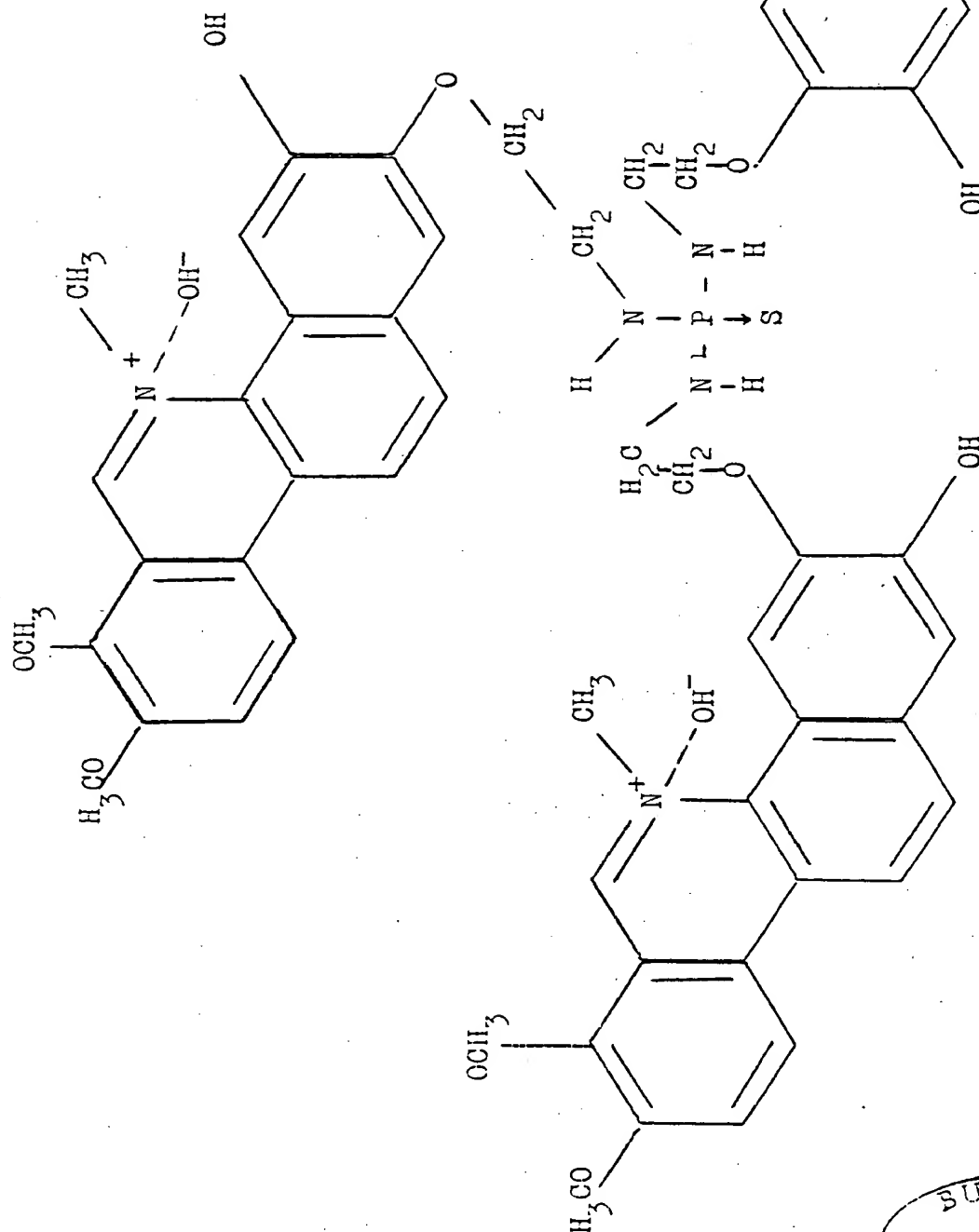


Abb. 1. Chelilutin + Thiophosphorsäuretriaziridid



2/19

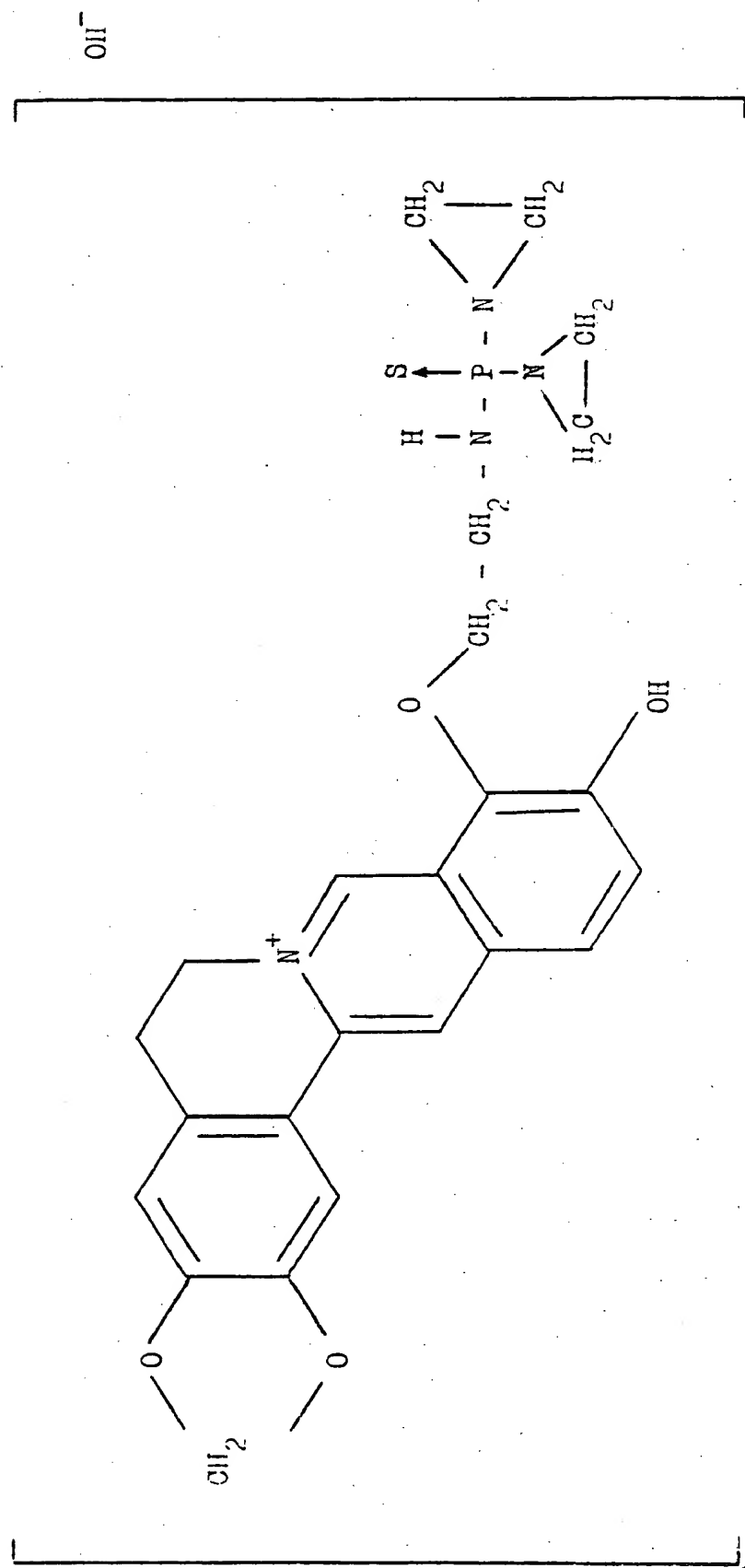
Abb. 2. Chelerythrin + Thiophosphorsäuretriazirid



ERSATZBLATT



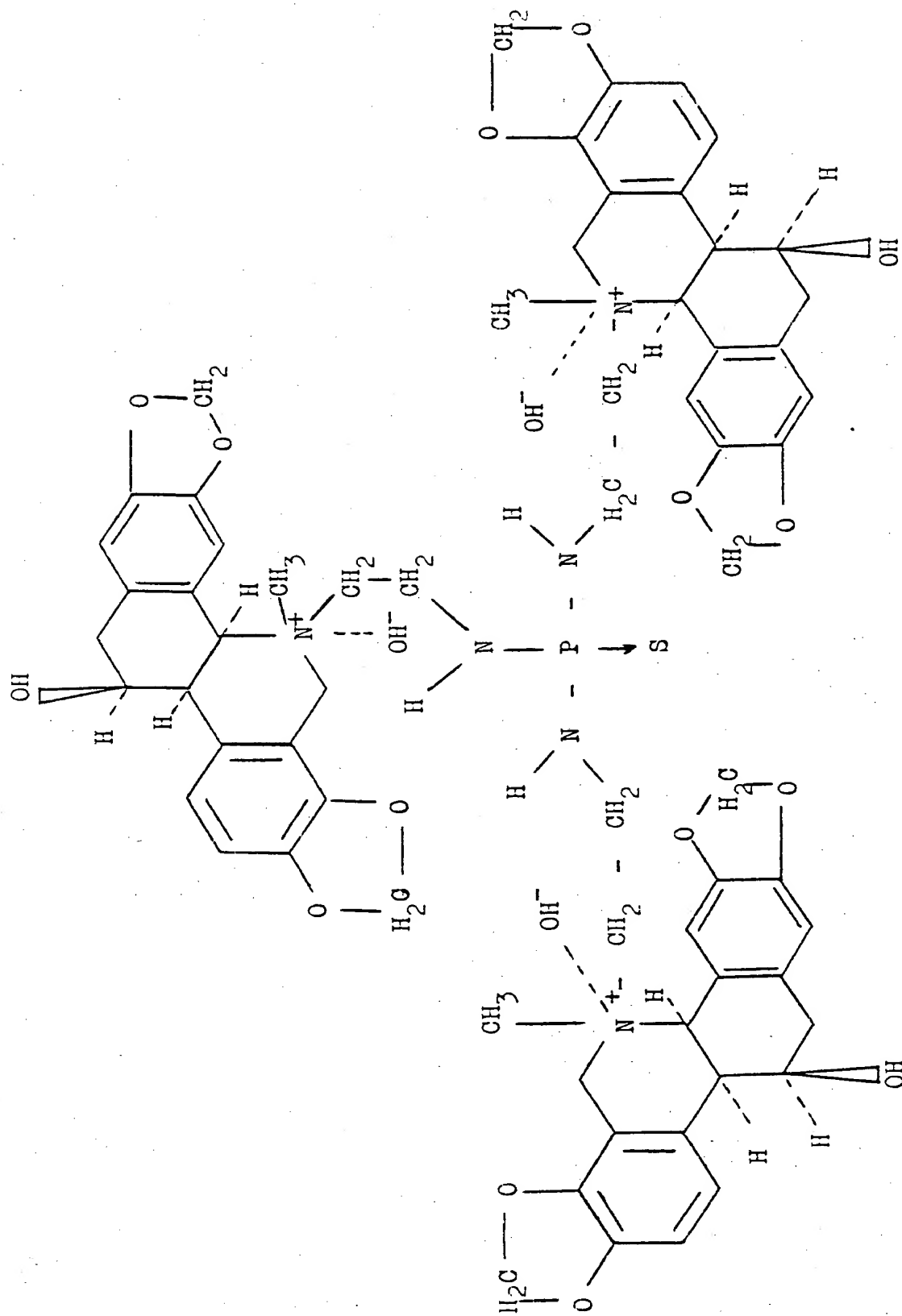
Abb. 3. Coptisin + Thiophosphorsäuretriazirid



OH⁻

4 / 19

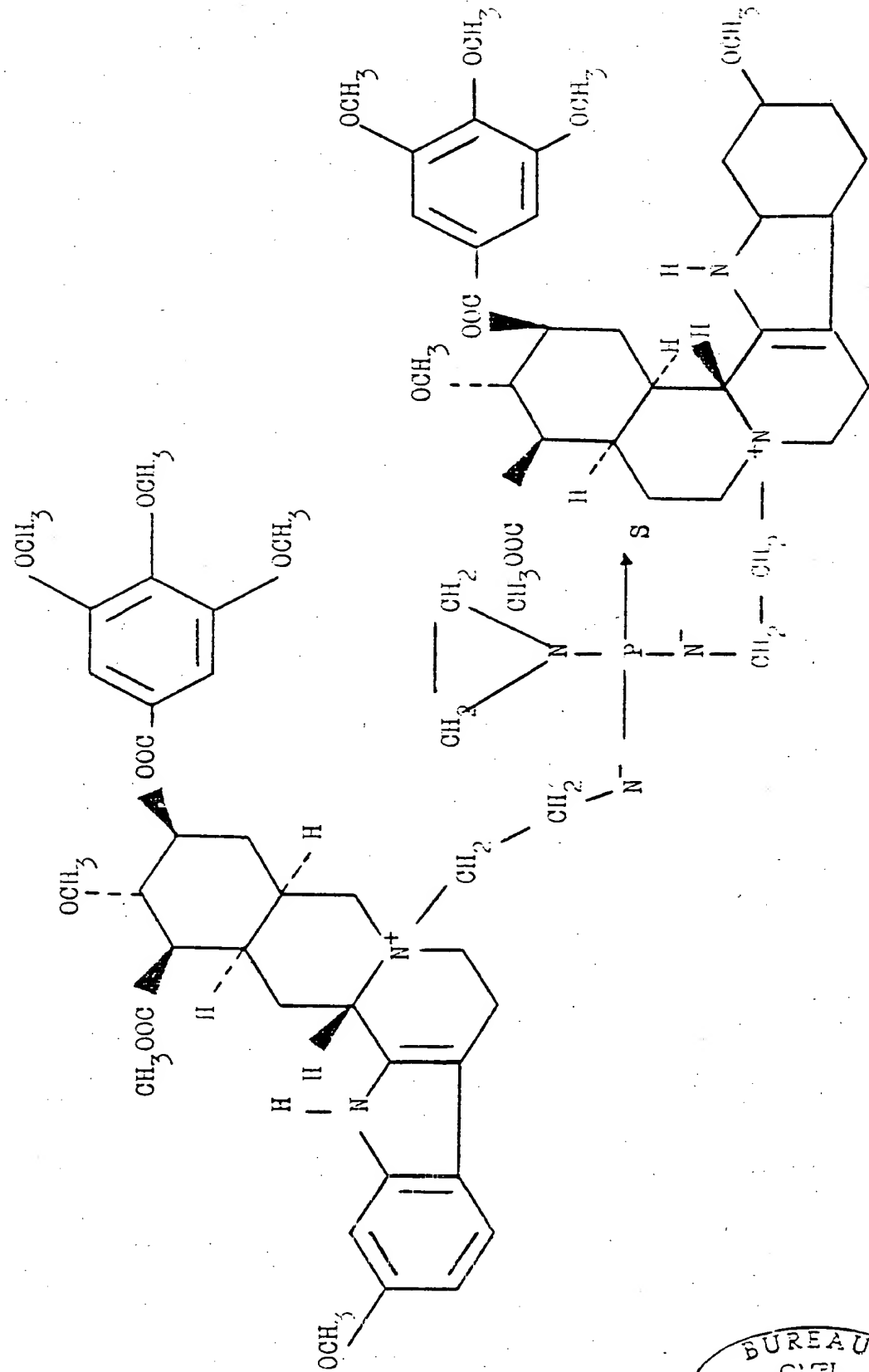
Abb. 4. Chelidonin + Thiophosphorsäuretriaziridid



ERSATZBLATT

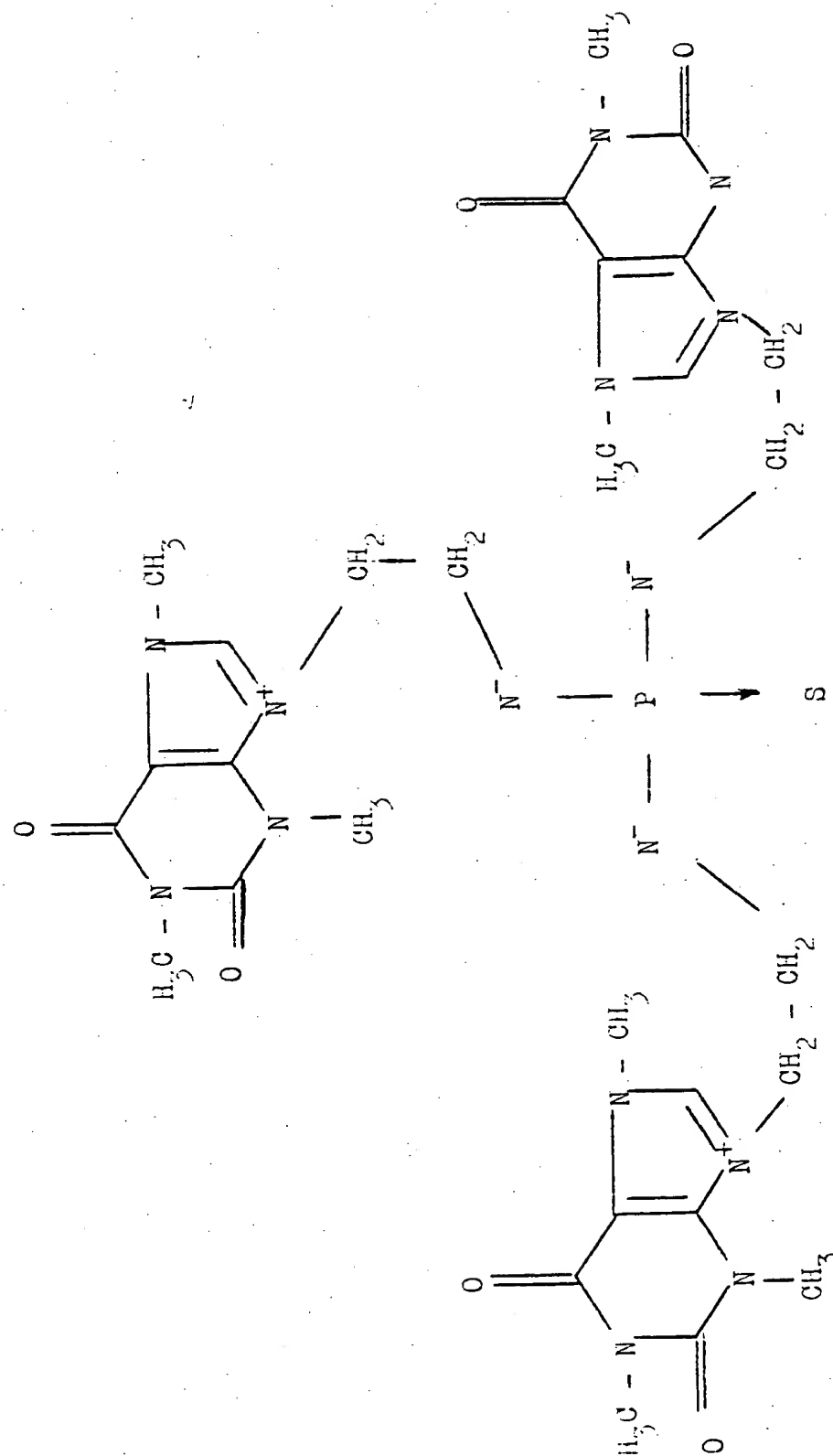


Abb. 6. Reserpine + Thiophosphorsäuretriaziridid



8/19

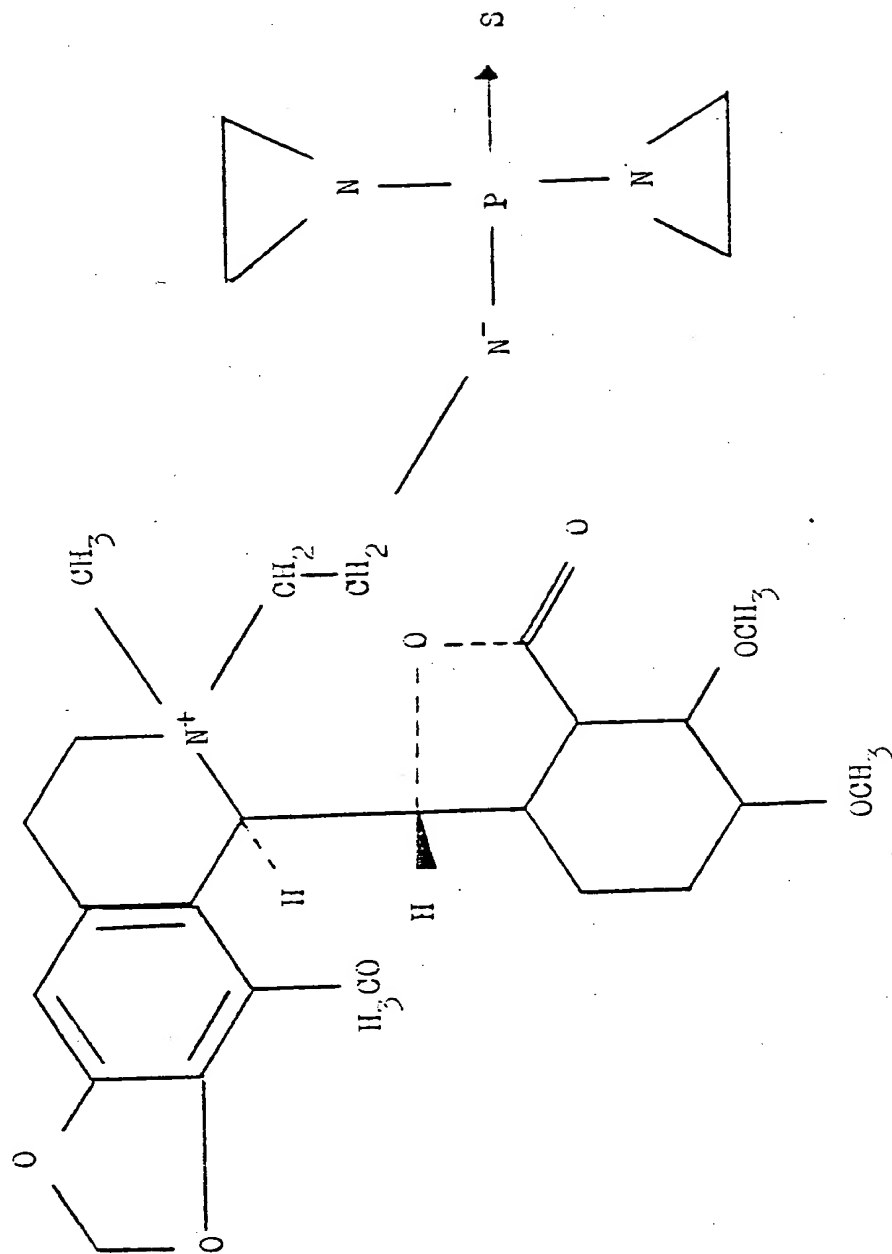
Abb. 8. Coffein + Thiophosphorsäuretriazirid



ERSATZELATT

9/19

Abb. 9. Narcotine + Thioposphorsäuretriazolid



ERSATZBLATT



Abb. 10. Aconitine + Thiophosphorsäuretriaziridid

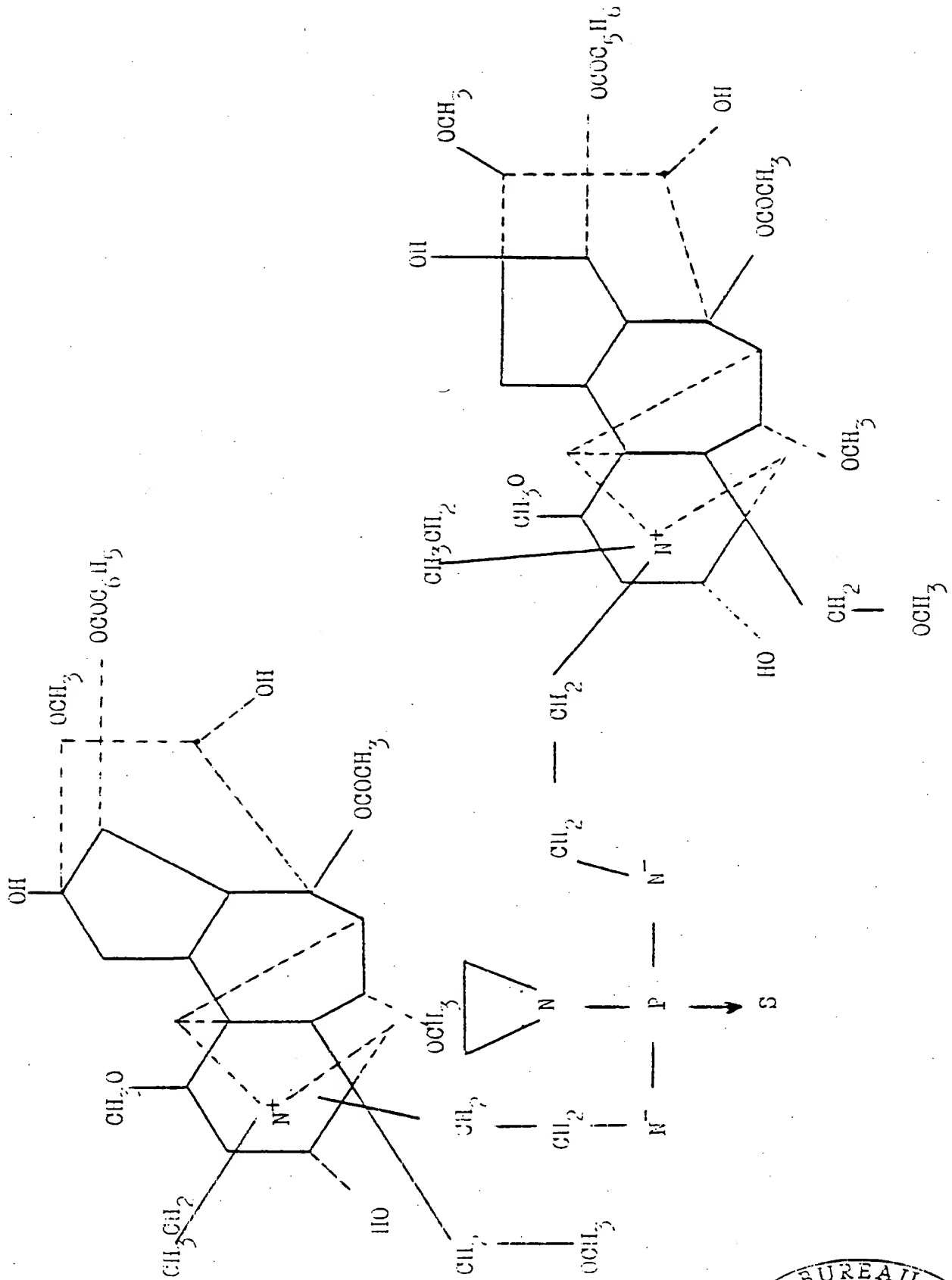


Abb. 11. Aconitine + Thioposphorsäuretriazirid

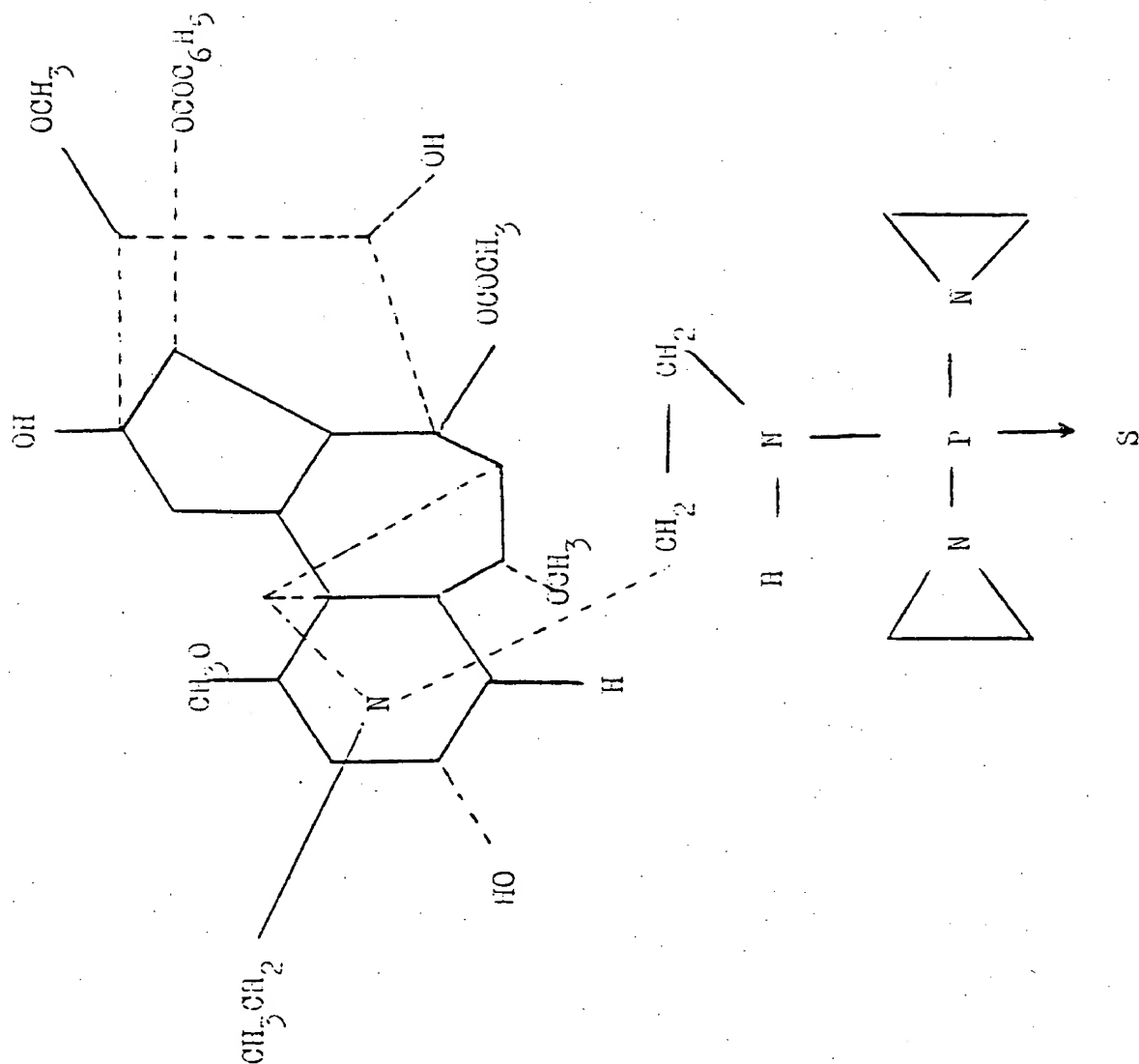
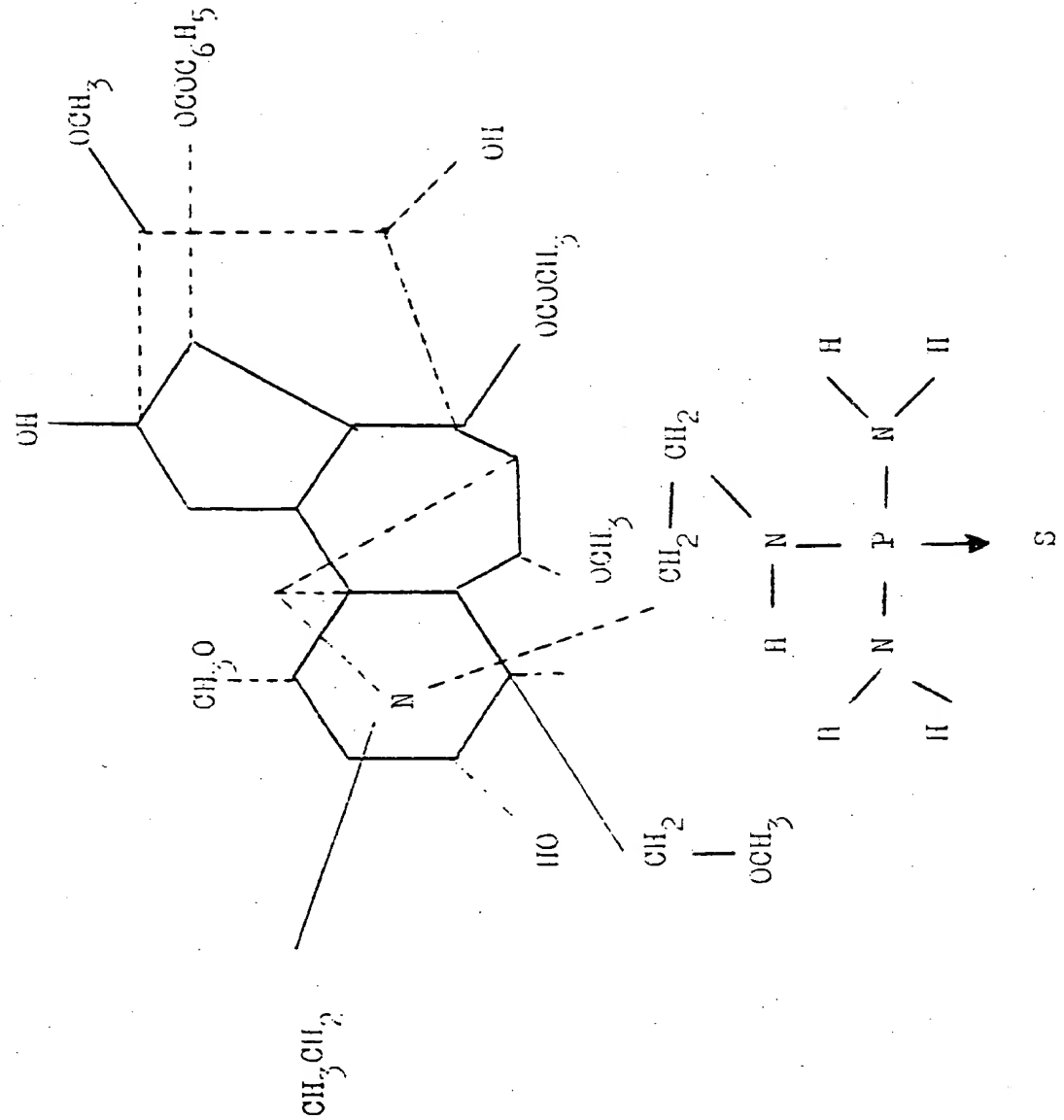


Abb. 12. Aconitine + Thiophosphorsäuretriaziridid



ERSATZBLATT



Abb. 13. Pilocarpine + Thiophosphorsäuretriaziridid

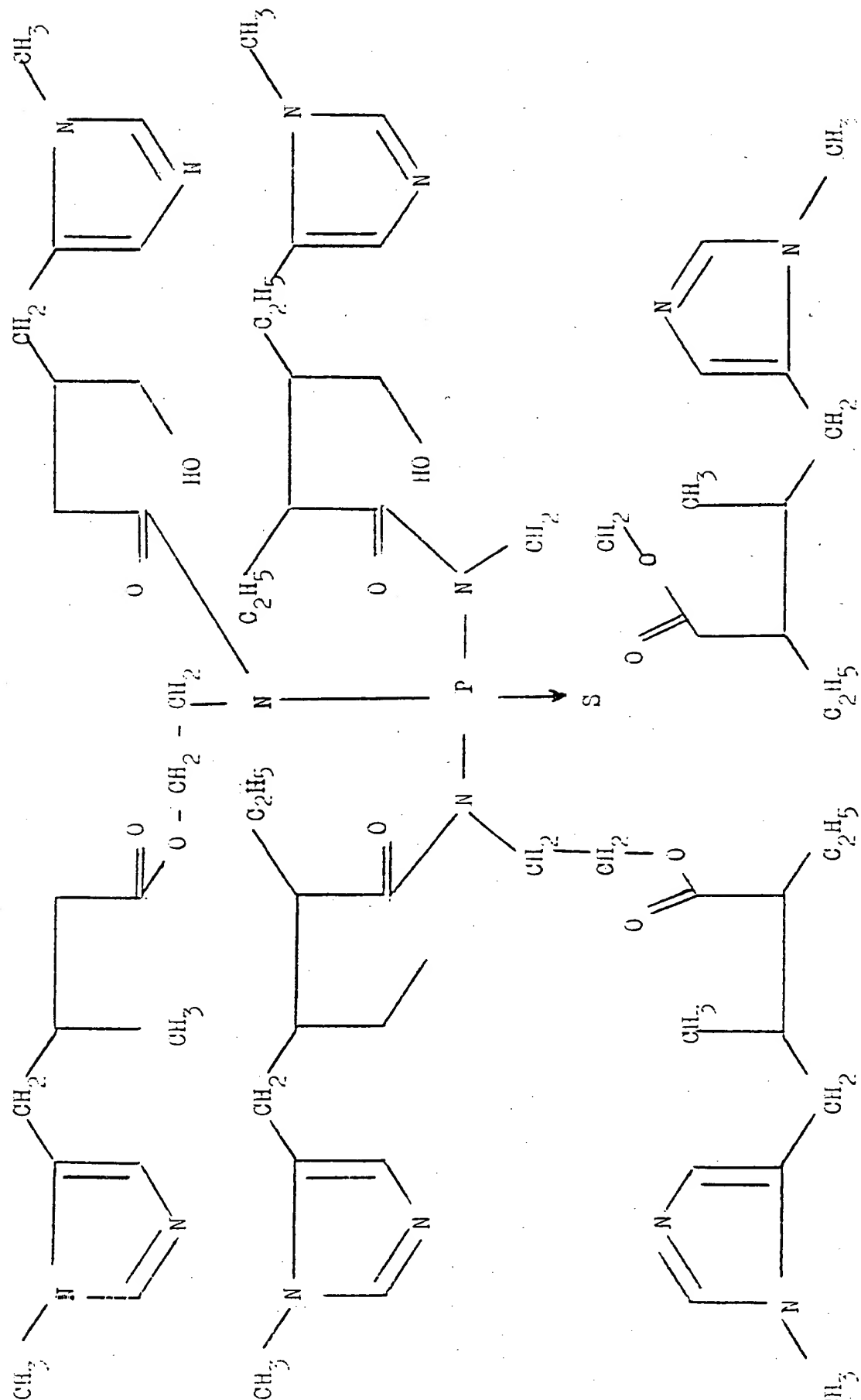


Abb. 14. Allocryptopine + Cyclophosphamide (N, N-Bis- (β-chloräthyl)-N', O-Propylenphosphorsäure-esterdiamid)

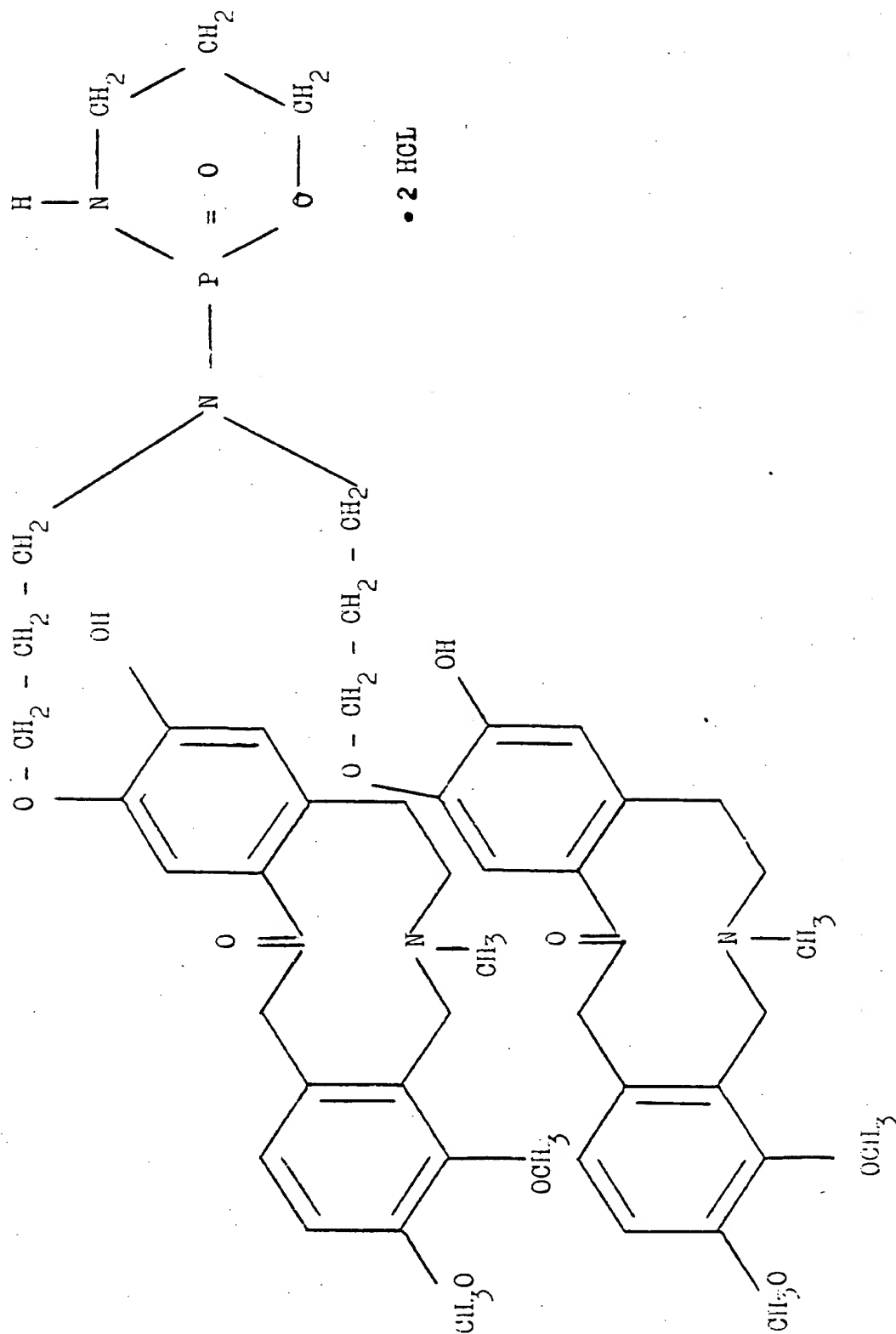
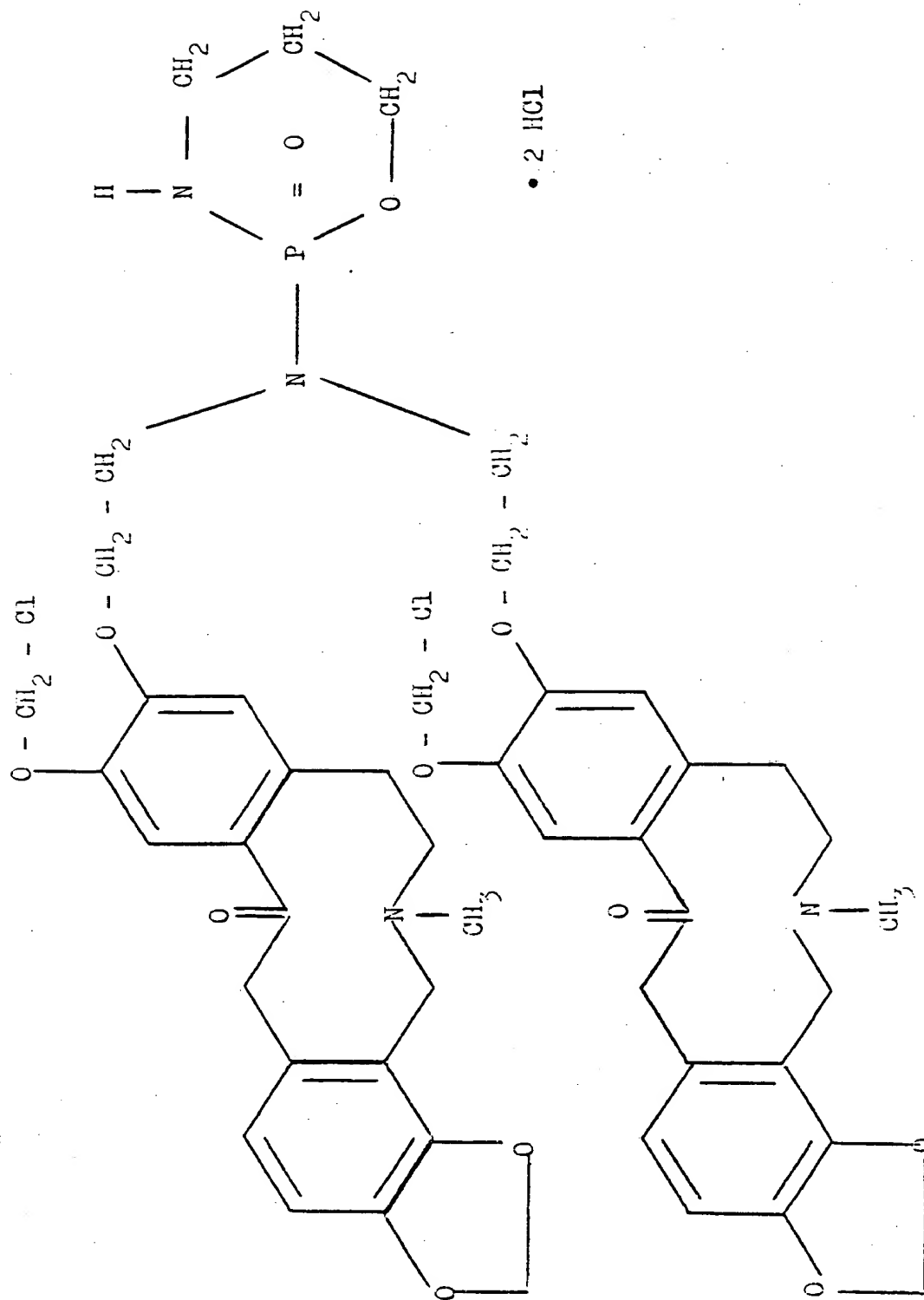


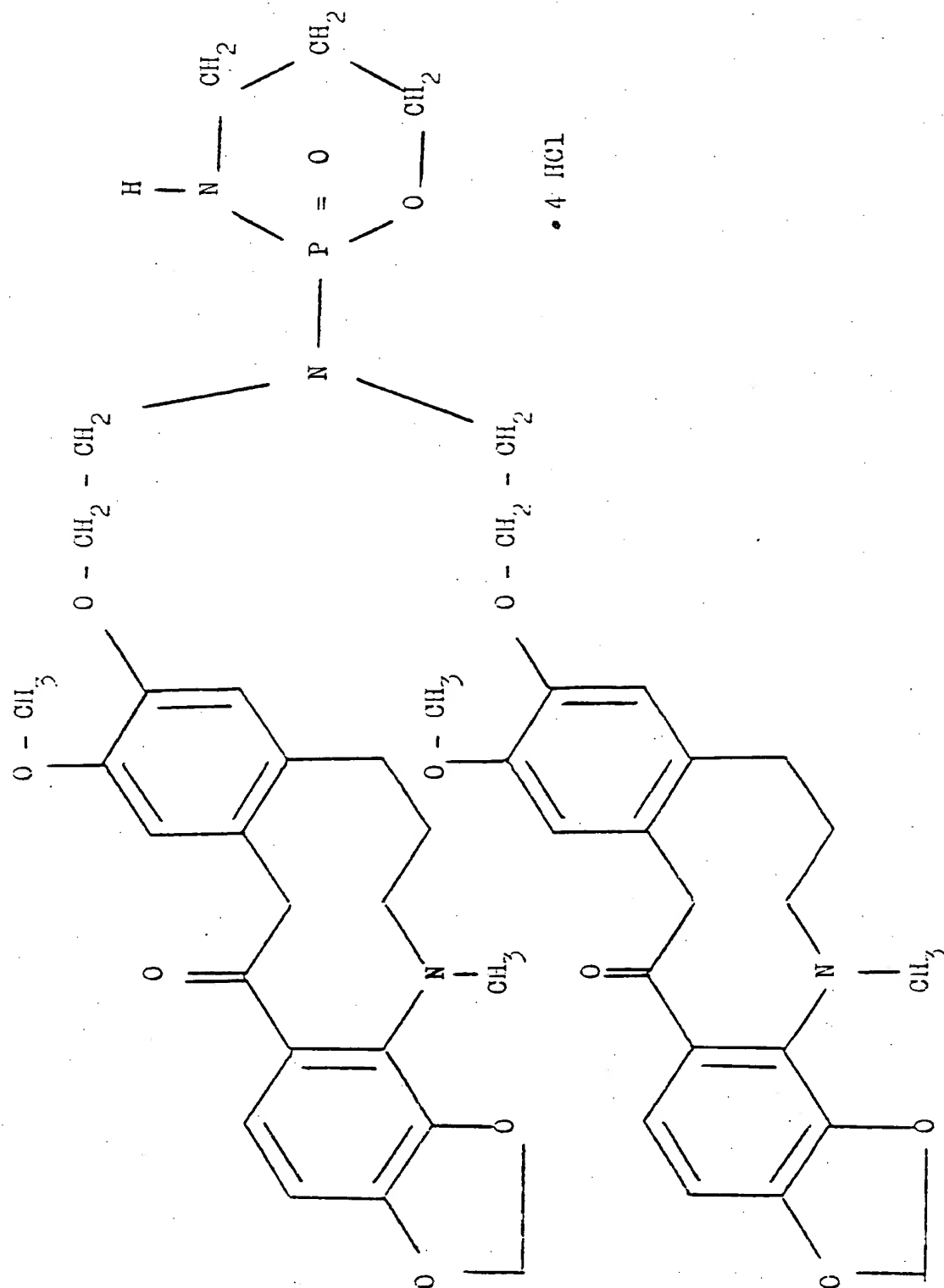
Abb. 15. Protopine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chloräthyl)-N', O-Propylenphosphorsäureesterdiamid) • 2 HCl

ERSATZBLATT



Abb. 15a. Protopine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chlorathyl)-N', O-Propylenphosphorsäureesterdiamid)

16/19

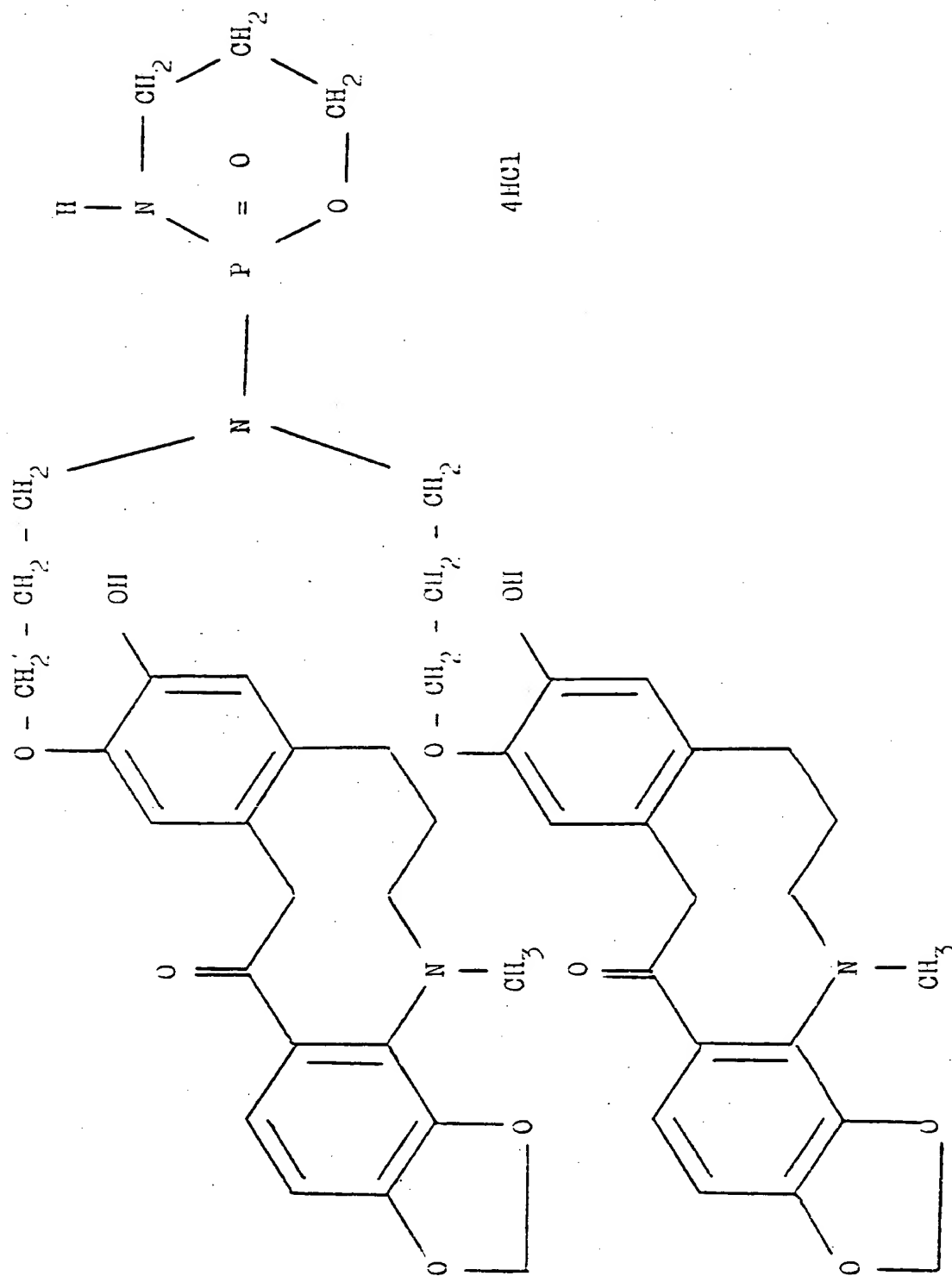


ERSATZBLATT



Abb. 15b. Protopine + Cyclophosphamid (N, N-Bis-(β -chloräthyl)-N', O-Propylenphosphorsäureesterdiamid)

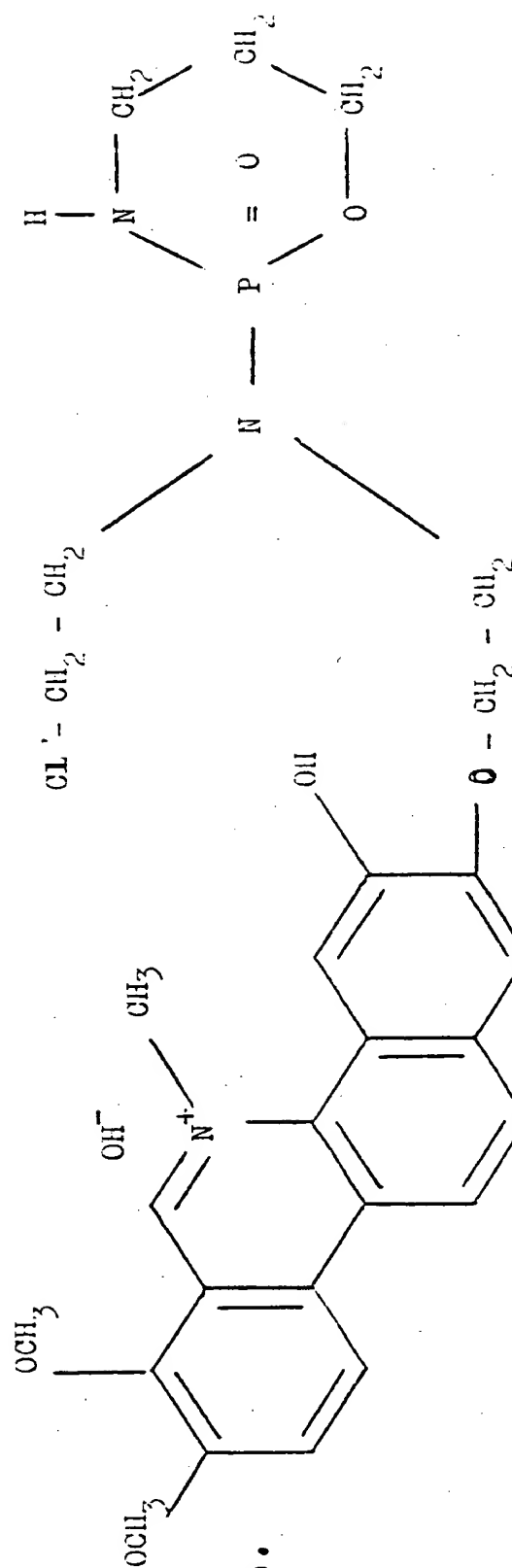
17/19



ERSATZBLATT

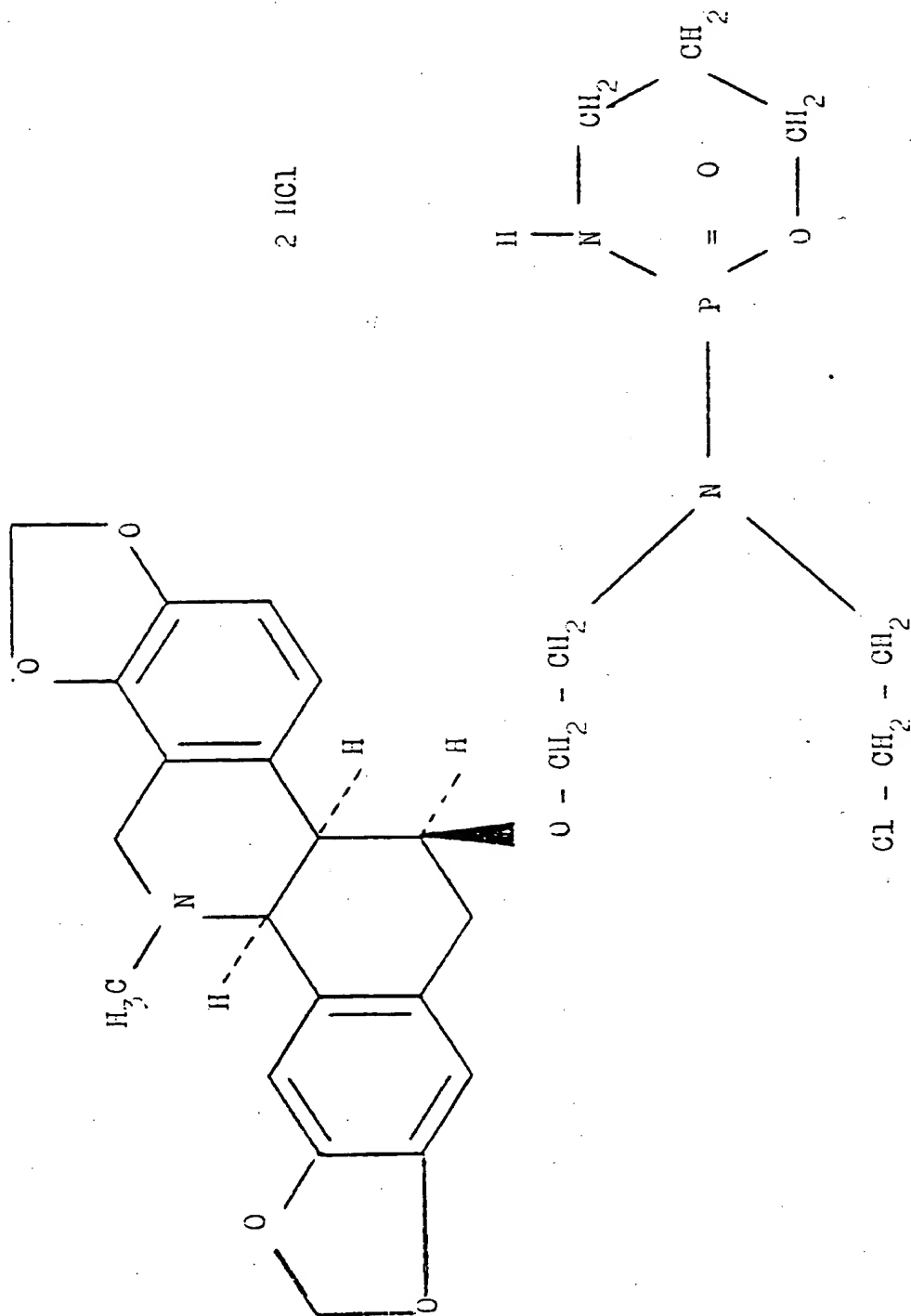


Abb. 16. Chelerythrine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chloräthyl)-N', O-Propylenphosphorsäureester-diamid)



$\text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$

Abb. 17. Chelidonine + Cyclophosphamide (N, N-Bis-(β -chloräthyl)-N', O-Propylenphosphorsäureesterdiamid)



ERSATZBLATT



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/AT 82/00021

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. ³ : C 07 F 9/65; C 07 F 9/56; C 07 F 9/22; A 61 K 31/66; A 61 K 49/00// A 61 K 43/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ⁴

Classification System

Classification Symbols

Int. Cl. ³

C 07 F 9/00; A 61 K 31/00; A 61 K 49/00

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴

Category ⁶	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
-----------------------	--	-------------------------------------

X	FR, A, 2366020 (NOWICKY) 28 April 1978, see the whole document	7, 8, 9
Y	US, A, 3865830 (TURKEVICH) 11 February 1975, see the whole document	7, 8, 9
Y	AT, B, 354644 (NOWICKY) 25 January 1980, see the whole document	7, 8, 9

⁶ Special categories of cited documents: ¹⁵

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search ¹

22 September 1982 (22.09.82)

Date of Mailing of this International Search Report ²

11 October 1982 (11.10.82)

International Searching Authority ³

European Patent Office

Signature of Authorized Officer ¹⁰

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☒ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE ¹⁰

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☒ Claim numbers 1-6, because they relate to subject matter ¹² not required to be searched by this Authority, namely:

(Rule 39.1 (iv) methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods

2. ☐ Claim numbers because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out ¹³, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING ¹¹

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.
2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:
3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:
4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 82/00021

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ² Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. ³ : C 07 F 9/65; C 07 F 9/56; C 07 F 9/22; A 61 K 31/66 A 61 K 49/00// A 61 K 43/00														
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE <div style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 2px; margin: 5px 0;">Recherchierter Mindestprüfstoff⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 20%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Klassifikationssystem</th> <th style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Klassifikationssymbole</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px; vertical-align: top;">Int.Kl.³</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">C 07 F 9/00; A 61 K 31/00; A 61 K 49/00</td> </tr> </table> <p style="text-align: center; font-size: small; margin-top: 10px;">Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁵</p>			Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	Int.Kl. ³	C 07 F 9/00; A 61 K 31/00; A 61 K 49/00								
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole													
Int.Kl. ³	C 07 F 9/00; A 61 K 31/00; A 61 K 49/00													
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN¹⁴ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Art¹⁵</th> <th style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile¹⁶</th> <th style="width: 15%; border: 1px solid black; padding: 2px;">Betr. Anspruch Nr.¹⁸</th> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">FR, A, 2366020 (NOWICKY) 28. April 1978, siehe das ganze Dokument --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">7,8,9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">US, A, 3865830 (TURKEVICH) 11. Februar 1975, siehe das ganze Dokument --</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">7,8,9</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;">AT, B, 354644 (NOWICKY) 25. Januar 1980, siehe das ganze Dokument -----</td> <td style="border: 1px solid black; text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">7,8,9</td> </tr> </table>			Art ¹⁵	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ¹⁶	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸	X	FR, A, 2366020 (NOWICKY) 28. April 1978, siehe das ganze Dokument --	7,8,9	Y	US, A, 3865830 (TURKEVICH) 11. Februar 1975, siehe das ganze Dokument --	7,8,9	Y	AT, B, 354644 (NOWICKY) 25. Januar 1980, siehe das ganze Dokument -----	7,8,9
Art ¹⁵	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der Maßgeblichen Teile ¹⁶	Betr. Anspruch Nr. ¹⁸												
X	FR, A, 2366020 (NOWICKY) 28. April 1978, siehe das ganze Dokument --	7,8,9												
Y	US, A, 3865830 (TURKEVICH) 11. Februar 1975, siehe das ganze Dokument --	7,8,9												
Y	AT, B, 354644 (NOWICKY) 25. Januar 1980, siehe das ganze Dokument -----	7,8,9												
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹³:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>														
IV. BESCHEINIGUNG <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Datum des Abschlusses der internationalen Recherche¹⁷ <div style="text-align: center; font-size: large;">22. September 1982</div> </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 5px;"> Absendedatum des internationalen Recherchenberichts¹⁷ <div style="text-align: center; font-size: large;">11. Oktober 1982</div> </td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Internationale Recherchenbehörde¹ <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div> </td> <td style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten¹⁷ <div style="text-align: center;">G. L. M. KRUYDENBERG</div> </td> </tr> </table>			Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ¹⁷ <div style="text-align: center; font-size: large;">22. September 1982</div>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ¹⁷ <div style="text-align: center; font-size: large;">11. Oktober 1982</div>	Internationale Recherchenbehörde ¹ <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ¹⁷ <div style="text-align: center;">G. L. M. KRUYDENBERG</div>								
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche ¹⁷ <div style="text-align: center; font-size: large;">22. September 1982</div>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ¹⁷ <div style="text-align: center; font-size: large;">11. Oktober 1982</div>													
Internationale Recherchenbehörde ¹ <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Europäisches Patentamt</div>	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ¹⁷ <div style="text-align: center;">G. L. M. KRUYDENBERG</div>													

WEITERE ANGABEN ZU BLATT 2

V. ☒ BEMERKUNGEN ZU DEN ANSPRÜCHEN, DIE SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN HABEN ¹⁰

Gemäß Artikel 17 Absatz 2 Buchstabe a sind bestimmte Ansprüche aus folgenden Gründen nicht Gegenstand der internationalen Recherche gewesen:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-6, weil sie sich auf Gegenstände ¹² beziehen, die zu recherchieren die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

(Regel 39.1 (iv)) Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers sowie Diagnostizierverfahren.

2. ☐ Ansprüche Nr., weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann ¹³, nämlich

VI. ☐ BEMERKUNGEN BEI MANGELNDER EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG ¹¹

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich der internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren gezahlt worden sind, nämlich
3. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; sie ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
4. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche eine Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde eine solche Gebühr nicht verlangt.

Bemerkung hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.